31/557

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 58780

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Departamento o Estado: OHIO

Dirección:

Ciudad: CINCINNATI Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: IGNACIO ESCOBAR URIBE

Dirección y Domicilio: CRA. 11A No. 94-76, OFICINA 305

Ciudad: SANTAFÉ DE BOGOTÁ Teléfono 6 162051/61

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): 1. MITCHELL ANTHONY DELONG; 2. JOHN AUGUST WOS; 3. BISWANATH DE; 4. FRANK HALLOCK EBETINO.

Identificación:

Dirección: 1. WEST CHESTER, OHIO, E.U.A.; 2. CINCINNATI, OHIO, E.U.A.; 3. CINCINNATI, OHIO, E.U.A.; 4. CINCINNATI, OHIO, E.U.A.

Ciudad:

Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(54) Título de la Invención: NUEVOS ANÁLOGOS DE 2-DECARBOXI-2-FOSFÍNICO PROSTAGLANDINA F.

PRIORIDAD REIVINDICADA: SÍ [X] NO *TIPO DE PRIORIDAD:* ANDINA [ ] UNIONISTA [X]

(33) País ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Fecha AGOSTO 4, 1999 (31) No. Solicitud 60/147132

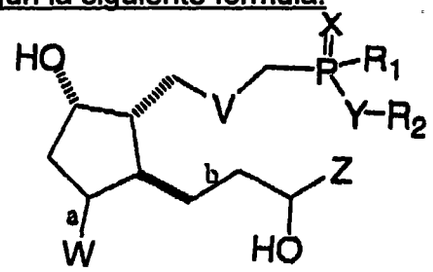
Para publicar a los [X] 6 meses [ ] 12 meses [ ] 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AG1K 31/557

2356/P

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Proveer nuevos análogos de la Prostaglandina F.
En particular, la presente invención está dirigida a compuestos que tienen una estructura según la siguiente fórmula:



Esta invención también incluye isómeros ópticos, diastereómeros y enantiómeros de la fórmula antes mencionada, y las sales farmacéuticamente aceptables, amidas, ésteres, e imidas bio-hidrolizables de éstos. Igualmente, se relaciona con composiciones que comprenden dichos compuestos y los procedimientos para la aplicación de dichos compuestos o composiciones y especialmente en el tratamiento de enfermedades tales como trastornos óseos y glaucoma.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica No. 15698	[X]
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No. 15698	[X]
Recibo de la tasa respectiva No. 38, 959	[X]
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	[ ]
Capitulo descriptivo	[X]
Dibujos planos necesarios	[ ]
Capítulo reivindicatorio	[X]
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 **Acompaño sustitución del poder a mi favor.**	[ ]

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

FIRMA
NOMBRE IGNACIO ESCOBAR URIBE **C.C. 2.886.770 de Bogotá** **T.P. No. 12.772**

1356

22

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176099-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00050700 00000000 Folios: 53
Fecha (DMA): 2000-06-21 16:16:28
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 38,959
FECHA : JUNIO 21 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	1585050	3,040,000.00

***** C O N C E P T O *****

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 : _____

TIPO DE CAJA [illegible]

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

B 3

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Santafé de Bogotá, Colombia, S.A.
Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869
Fax: (571) 6161889

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

RE: Solicitud de Patente a nombre de THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

Yo, *JIMENA ESCOBAR URIBE*, domiciliada en Santafé de Bogotá, D.C., portadora de la tarjeta profesinal No. 68.228, atentamente digo a usted que sustituyo el poder con que obro al doctor *IGNACIO ESCOBAR URIBE*, domiciliado en Santafé de Bogotá, D.C. portador de la tarjeta profesional No. 12.772, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén
T.P. 68.228

Acepto la sustitución

IGNACIO ESCOBAR URIBE
C.C. 2.886.770 de Bogotá
T.P. 12.772

...ENCIA DE PRESENTACION PERSONAL
Y RECONOCIMIENTO

...de [illegible] D. 22 JUN 2000

GILBERTO CASTRO CASTRO Notario Cuarto [illegible]

...DRUBEA. ESCOBAR URIBE.

...mayor (es) de edad

...C.C. 3977452

...C.C. 7746528 Cali

...firma (s) y huella (s) dactilar (es) que aparece (n) en el presente ...se (sean) suya (s) y que es cierto el contenido del mismo.

...firma (s).

HUELLA

REPUBLICA DE COLOMBIA
GILBERTO CASTRO CASTRO
...Círculo
...D.C.

REPUBLICA DE COLOMBIA
...O CASTRO
...Círculo
...D.C.

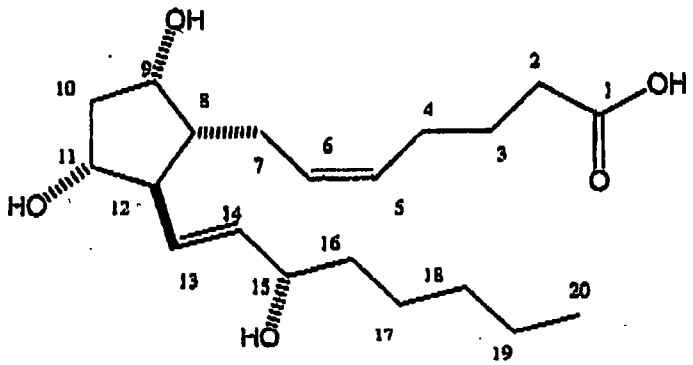
NUEVOS ANÁLOGOS DE 2-DECARBOXI-2-FOSFÍNICO PROSTAGLANDINA F

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a ciertos nuevos análogos de Prostaglandinas F_{2a}. Específicamente, la invención se refiere a nuevos análogos de la 2-decarboxi-2-fosfínico Prostaglandina F. La invención adicionalmente se refiere a métodos de utilizar tales nuevos análogos la 2-decarboxi-2-fosfínico Prostaglandina F antes mencionados. Los usos preferidos incluyen métodos para el tratamiento de trastornos óseos y glaucoma.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La prostaglandina que ocurre naturalmente. PGF_{2a}, es un ácido graso insaturado de veinte átomos de carbono (C-20) derivado de ácido araquidónico. Utilizando la nomenclatura estándar de la prostaglandina, PGF_{2a} posee grupos alfa-hidroxilo tanto en el C_9 como en el C_{11} en el anillo de ciclopentano, un enlace *cis* doble entre C_5 y C_6, y un enlace *trans* doble entre C_{13} y C_{14}. De este modo la PGF_{2a} tiene la siguiente estructura:



PGF_{2a}

Los análogos de la PGF_{2a} son útiles para el tratamiento de

distintas condiciones médicas, por ejemplo: trastornos oculares, tal como glaucoma; trastornos circulatorios, trastornos gastrointestinales, control de fertilidad; y trastornos óseos, tal como osteoporosis. Información con relación a los efectos biológicos de análogos de Prostaglandina F se revelan en las siguientes referencias: Publicación PCT No. 99/12895, 1999; Publicación PCT No. WO 99/12896, 1999; Publicación PCT No. WO 99/12898; Chem. Abstr. 1999, *194116* "Mecanismos moleculares de diversas acciones de receptores prostanoides", Biochimica et Biophysica Acta, 1259 (1995) 109-120; Patente de los Estados Unidos No. 3,776,938, expedida a Bergstrom, S., y Sjovall, J., 4 de diciembre de 1973; Patente de los Estados Unidos No. 3,882,241, expedida a Pharriss, G., 6 de mayo de 1975; Patente GB No. 1,456,512 (1976), expedida a Pfizer Inc., Bundy, G.L.; Lincoln, F.H., "Síntesis de 17-Fenil-18,19,20-trinor prostaglandinas I. La Serie PG1", Prostaglandins, Vol. 9 (1975), páginas 1-4; CRC Handbook of Eicosanoids: Prostaglandins and Related Lipids, Vol. 1, "Aspectos Químicos y Bioquímicos, Partes A & B", A.L. Willis, editores, CRC Press (1987); Liljebris, C.; et al., "Derivados de 17-Fenil-18,19,20-trinor prostaglandinas $F_{2\alpha}$ Isopropil éster: Agentes Antiglaucoma Potenciales", Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 38 No. 2 (1995), páginas 289-304; "Síntesis de Prostaglandina Terapéuticamente Útil y Análogos de Prostaciclina", Chemical Reviews 93 (1993), páginas 1533-1564.

Todas las prostaglandinas que ocurren naturalmente, incluyendo $PGF_{2\alpha}$, poseen una mitad de ácido carboxílico en la posición C_1. La mitad de ácido carboxílico es un sitio para la

degradación metabólica por *beta* oxidación, que contribuye al rápido metabolismo de las prostaglandinas que ocurren naturalmente. Intentos de evitar la *beta* oxidación mediante la modificación de la mitad de ácido carboxílico en la 1 posición como una mitad éster, una mitad amida, una mitad de sulfonamida, y como una mitad de tetrazol se conocen en la técnica (Ver, por ejemplo, la Publicación PCT No. WO 99/12895, 1999; Publicación PCT No. WO 99/12896, 1999; Publicación PCT No. WO 99/12898). Sin embargo, tales modificaciones o han resultado solamente en aumentos modestos en la vida media (tales como los ésteres) o resultaron en compuestos con potencia disminuida.

Análogos de la prostaglandina F en el mismo C_1 se reemplaza con un heteroátomo también han sido descritos en la técnica. Por ejemplo, análogos de la PGF que contienen una mitad de ácido sulfónico a C_1 ("La química de prostaglandinas que contienen el grupo sulfo", Iguchi, Y.; Kori, S.; Hayashi, M. J. Org. Chem., 40, páginas 521-523 (1975) y análogos de PGF que contienen una mitad de ácido fosfónico en C_1 ("La Síntesis de análogos de dimetilfosfonoprostaglandina", Kluender, H.C. & Woessner, W. Prostaglandins and Medicine, 2, páginas 441-444, 1979). Sin embargo, tales compuestos adolecen de potencia reducida significativamente.

La investigación adicional en el área de reemplazos de C_1 que contienen heteroátomo ha sido entorpecida por la falta de una vía sintética general a intermedios avanzados o claves que permitan la rápida preparación de una multitud de variantes para reemplazar C_1. La vía Corey a las prostaglandinas fue diseñada específicamente

Ca, Ma, Cu, Fe, Zn, Mn, Co, Cr, Ni, Mo, Sr, Ba, Ti, Al, Sb, Sn, Ag, Au, Cd, In, Tl, Pb, Bi, Ga, Ge, As, Rb, P, W, Zr, Li, Nb, Ta, Be, Sc, Hf, Re.

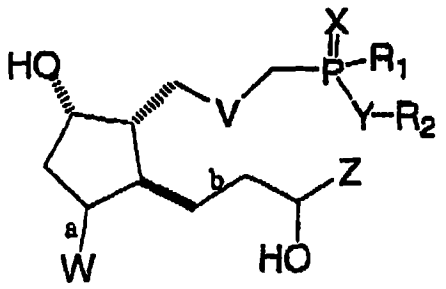
Métodos de análisis químico de minerales. Ed. Paraninfo, Madrid, 1977

para una mitad de ácido carbocíclico, y modificaciones que crean reactivos con protones relativamente ácidos o incompatibles con esta vía o causan una optimización significativa de este paso difícil para cada nuevo reemplazo de C_1. Síntesis de análogos de Prostaglandina F por vía de la vía Corey se describen en las siguientes referencias: Corey, E.J.; Weinshenker, N. M.; Schaaf, T. K.; Huber, W.; Koelliker, U.; Weinshenker, N.M.; J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 397.

De este modo, aun cuando han sido revelados algunos análogos de Prostaglandina F en donde C_1 ha sido reemplazado con una mitad que contiene heteroátomo, existe la necesidad persistente por reemplazos adecuados de C_1 que resultan en potentes análogos de Prostaglandina F selectivos para el tratamiento de una variedad de enfermedades y condiciones.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención provee nuevos análogos de la Prostaglandina F. En particular, la presente invención está dirigida a compuestos que tienen una estructura según la siguiente fórmula:



en donde R_1, R_2, X, Y, V, a, b, W, 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, ésteres, e imidas

biohidrolizables 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 INVENCIÓN

La invención está dirigida a nuevos análogos de 2-decarboxi-2-fosfínico Prostaglandaina F_{α} composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y métodos de tratar una variedad de trastornos mediante la administración de estos compuestos.

Términos y Definiciones

"Alquilo" es una cadena hidrocarburo saturada o insaturada. A menos que se especifique de otro modo (e.g., ver "alquilo C_4, "alquilo C_l" y alquilo C_p" más adelante), las cadenas alquílicas tienen 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 alquílicas pueden ser rectas o ramificadas. El alquilo ramificado preferido tiene uno o dos ramales, preferiblemente un ramal. El alquilo insaturado 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 alquílicas pueden ser no sustituidas o sustituidas con 1 a 4 sustituyentes, aproximadamente, a menos que se especifique de otro modo. Alquilos sustituidos preferidos son mono-,

$$\text{Cu} + \text{S} \rightarrow \text{CuS}$$

$$\text{Cu} + \text{O}_2 \rightarrow \text{CuO}_2$$

$$\text{Cu} + \text{Cl}_2 \rightarrow \text{CuCl}_2$$

$$\text{Cu} + \text{Br}_2 \rightarrow \text{CuBr}_2$$

$$\text{Cu} + \text{I}_2 \rightarrow \text{CuI}_2$$

$$\text{Cu} + \text{F}_2 \rightarrow \text{CuF}_2$$

$$\text{Cu} + \text{N}_2 \rightarrow \text{Cu}_3\text{N}_2$$

$$\text{Cu} + \text{P} \rightarrow \text{Cu}_3\text{P}$$

$$\text{Cu} + \text{C} \rightarrow \text{Cu}_2\text{C}_2$$

$$\text{Cu} + \text{Si} \rightarrow \text{Cu}_2\text{Si}$$

$$\text{Cu} + \text{B} \rightarrow \text{CuB}_6$$

$$\text{Cu} + \text{H}_2 \rightarrow \text{CuH}_2$$

$$\text{Cu} + \text{Se} \rightarrow \text{CuSe}$$

$$\text{Cu} + \text{Te} \rightarrow \text{CuTe}$$

$$\text{Cu} + \text{As} \rightarrow \text{Cu}_3\text{As}$$

$$\text{Cu} + \text{Sb} \rightarrow \text{Cu}_3\text{Sb}$$

$$\text{Cu} + \text{Bi} \rightarrow \text{Cu}_3\text{Bi}$$

$$\text{Cu} + \text{Ge} \rightarrow \text{Cu}_2\text{Ge}$$

$$\text{Cu} + \text{Sn} \rightarrow \text{Cu}_3\text{Sn}$$

$$\text{Cu} + \text{Pb} \rightarrow \text{Cu}_3\text{Pb}$$

$$\text{Cu} + \text{Zn} \rightarrow \text{CuZn}$$

$$\text{Cu} + \text{Cd} \rightarrow \text{CuCd}$$

$$\text{Cu} + \text{Hg} \rightarrow \text{CuHg}$$

$$\text{Cu} + \text{Au} \rightarrow \text{CuAu}$$

$$\text{Cu} + \text{Ag} \rightarrow \text{CuAg}$$

$$\text{Cu} + \text{Pt} \rightarrow \text{CuPt}$$

$$\text{Cu} + \text{Pd} \rightarrow \text{CuPd}$$

$$\text{Cu} + \text{Ir} \rightarrow \text{CuIr}$$

$$\text{Cu} + \text{Os} \rightarrow \text{CuOs}$$

$$\text{Cu} + \text{Rh} \rightarrow \text{CuRh}$$

$$\text{Cu} + \text{Ru} \rightarrow \text{CuRu}$$

$$\text{Cu} + \text{Mo} \rightarrow \text{CuMo}$$

$$\text{Cu} + \text{W} \rightarrow \text{CuW}$$

$$\text{Cu} + \text{Re} \rightarrow \text{CuRe}$$

$$\text{Cu} + \text{Ta} \rightarrow \text{CuTa}$$

$$\text{Cu} + \text{Nb} \rightarrow \text{CuNb}$$

$$\text{Cu} + \text{Hf} \rightarrow \text{CuHf}$$

$$\text{Cu} + \text{Zr} \rightarrow \text{CuZr}$$

$$\text{Cu} + \text{Y} \rightarrow \text{CuY}$$

$$\text{Cu} + \text{Sc} \rightarrow \text{CuSc}$$

$$\text{Cu} + \text{Ti} \rightarrow \text{CuTi}$$

$$\text{Cu} + \text{V} \rightarrow \text{CuV}$$

$$\text{Cu} + \text{Cr} \rightarrow \text{CuCr}$$

$$\text{Cu} + \text{Mn} \rightarrow \text{CuMn}$$

$$\text{Cu} + \text{Fe} \rightarrow \text{CuFe}$$

$$\text{Cu} + \text{Co} \rightarrow \text{CuCo}$$

$$\text{Cu} + \text{Ni} \rightarrow \text{CuNi}$$

$$\text{Cu} + \text{Al} \rightarrow \text{CuAl}$$

$$\text{Cu} + \text{Ga} \rightarrow \text{CuGa}$$

$$\text{Cu} + \text{In} \rightarrow \text{CuIn}$$

$$\text{Cu} + \text{Tl} \rightarrow \text{CuTl}$$

$$\text{Cu} + \text{Li} \rightarrow \text{CuLi}$$

$$\text{Cu} + \text{Na} \rightarrow \text{CuNa}$$

$$\text{Cu} + \text{K} \rightarrow \text{CuK}$$

$$\text{Cu} + \text{Rb} \rightarrow \text{CuRb}$$

$$\text{Cu} + \text{Cs} \rightarrow \text{CuCs}$$

$$\text{Cu} + \text{Fr} \rightarrow \text{CuFr}$$

$$\text{Cu} + \text{Be} \rightarrow \text{CuBe}$$

$$\text{Cu} + \text{Mg} \rightarrow \text{CuMg}$$

$$\text{Cu} + \text{Ca} \rightarrow \text{CuCa}$$

$$\text{Cu} + \text{Sr} \rightarrow \text{CuSr}$$

$$\text{Cu} + \text{Ba} \rightarrow \text{CuBa}$$

$$\text{Cu} + \text{Ra} \rightarrow \text{CuRa}$$

$$\text{Cu} + \text{Ac} \rightarrow \text{CuAc}$$

$$\text{Cu} + \text{Th} \rightarrow \text{CuTh}$$

$$\text{Cu} + \text{Pa} \rightarrow \text{CuPa}$$

$$\text{Cu} + \text{U} \rightarrow \text{CuU}$$

$$\text{Cu} + \text{Np} \rightarrow \text{CuNp}$$

$$\text{Cu} + \text{Pu} \rightarrow \text{CuPu}$$

$$\text{Cu} + \text{Am} \rightarrow \text{CuAm}$$

$$\text{Cu} + \text{Cm} \rightarrow \text{CuCm}$$

$$\text{Cu} + \text{Bk} \rightarrow \text{CuBk}$$

$$\text{Cu} + \text{Cf} \rightarrow \text{CuCf}$$

$$\text{Cu} + \text{Es} \rightarrow \text{CuEs}$$

$$\text{Cu} + \text{Fm} \rightarrow \text{CuFm}$$

$$\text{Cu} + \text{Md} \rightarrow \text{CuMd}$$

$$\text{Cu} + \text{No} \rightarrow \text{CuNo}$$

$$\text{Cu} + \text{Lr} \rightarrow \text{CuLr}$$

$$\text{Cu} + \text{Rf} \rightarrow \text{CuRf}$$

$$\text{Cu} + \text{Db} \rightarrow \text{CuDb}$$

$$\text{Cu} + \text{Sg} \rightarrow \text{CuSg}$$

$$\text{Cu} + \text{Bh} \rightarrow \text{CuBh}$$

$$\text{Cu} + \text{Hs} \rightarrow \text{CuHs}$$

$$\text{Cu} + \text{Mt} \rightarrow \text{CuMt}$$

$$\text{Cu} + \text{Ds} \rightarrow \text{CuDs}$$

$$\text{Cu} + \text{Rg} \rightarrow \text{CuRg}$$

$$\text{Cu} + \text{Cn} \rightarrow \text{CuCn}$$

$$\text{Cu} + \text{Nh} \rightarrow \text{CuNh}$$

$$\text{Cu} + \text{Fl} \rightarrow \text{CuFl}$$

$$\text{Cu} + \text{Mc} \rightarrow \text{CuMc}$$

$$\text{Cu} + \text{Lv} \rightarrow \text{CuLv}$$

$$\text{Cu} + \text{Ts} \rightarrow \text{CuTs}$$

$$\text{Cu} + \text{Og} \rightarrow \text{CuOg}$$

$$\text{Cu} + \text{Uue} \rightarrow \text{CuUue}$$

$$\text{Cu} + \text{Ubn} \rightarrow \text{CuUbn}$$

$$\text{Cu} + \text{Ubu} \rightarrow \text{CuUbu}$$

$$\text{Cu} + \text{Ubb} \rightarrow \text{CuUbb}$$

$$\text{Cu} + \text{Ubt} \rightarrow \text{CuUbt}$$

$$\text{Cu} + \text{Ubq} \rightarrow \text{CuUbq}$$

$$\text{Cu} + \text{Ubp} \rightarrow \text{CuUbp}$$

$$\text{Cu} + \text{Ubh} \rightarrow \text{CuUbh}$$

$$\text{Cu} + \text{Ubs} \rightarrow \text{CuUbs}$$

$$\text{Cu} + \text{Ubo} \rightarrow \text{CuUbo}$$

$$\text{Cu} + \text{Ube} \rightarrow \text{CuUbe}$$

$$\text{Cu} + \text{Utn} \rightarrow \text{CuUtn}$$

$$\text{Cu} + \text{Utu} \rightarrow \text{CuUtu}$$

$$\text{Cu} + \text{Utb} \rightarrow \text{CuUtb}$$

$$\text{Cu} + \text{Utt} \rightarrow \text{CuUtt}$$

$$\text{Cu} + \text{Utq} \rightarrow \text{CuUtq}$$

$$\text{Cu} + \text{Utp} \rightarrow \text{CuUtp}$$

$$\text{Cu} + \text{Uth} \rightarrow \text{CuUth}$$

$$\text{Cu} + \text{Uts} \rightarrow \text{CuUts}$$

$$\text{Cu} + \text{Uto} \rightarrow \text{CuUto}$$

$$\text{Cu} + \text{Ute} \rightarrow \text{CuUte}$$

$$\text{Cu} + \text{Uqn} \rightarrow \text{CuUqn}$$

$$\text{Cu} + \text{Uqu} \rightarrow \text{CuUqu}$$

$$\text{Cu} + \text{Uqb} \rightarrow \text{CuUqb}$$

$$\text{Cu} + \text{Uqt} \rightarrow \text{CuUqt}$$

$$\text{Cu} + \text{Uqq} \rightarrow \text{CuUqq}$$

$$\text{Cu} + \text{Uqp} \rightarrow \text{CuUqp}$$

$$\text{Cu} + \text{Uqh} \rightarrow \text{CuUqh}$$

$$\text{Cu} + \text{Uqs} \rightarrow \text{CuUqs}$$

$$\text{Cu} + \text{Uqo} \rightarrow \text{CuUqo}$$

$$\text{Cu} + \text{Uqe} \rightarrow \text{CuUqe}$$

$$\text{Cu} + \text{Upn} \rightarrow \text{CuUpn}$$

$$\text{Cu} + \text{Upu} \rightarrow \text{CuUpu}$$

$$\text{Cu} + \text{Upb} \rightarrow \text{CuUpb}$$

$$\text{Cu} + \text{Upt} \rightarrow \text{CuUpt}$$

$$\text{Cu} + \text{Upq} \rightarrow \text{CuUpq}$$

$$\text{Cu} + \text{Upp} \rightarrow \text{CuUpp}$$

$$\text{Cu} + \text{Uph} \rightarrow \text{CuUph}$$

$$\text{Cu} + \text{Ups} \rightarrow \text{CuUps}$$

$$\text{Cu} + \text{Upo} \rightarrow \text{CuUpo}$$

$$\text{Cu} + \text{Upe} \rightarrow \text{CuUpe}$$

$$\text{Cu} + \text{Uhn} \rightarrow \text{CuUhn}$$

$$\text{Cu} + \text{Uhu} \rightarrow \text{CuUhu}$$

$$\text{Cu} + \text{Uhb} \rightarrow \text{CuUhb}$$

$$\text{Cu} + \text{Uht} \rightarrow \text{CuUht}$$

$$\text{Cu} + \text{Uhq} \rightarrow \text{CuUhq}$$

$$\text{Cu} + \text{Uhp} \rightarrow \text{CuUhp}$$

$$\text{Cu} + \text{Uhh} \rightarrow \text{CuUhh}$$

$$\text{Cu} + \text{Uhs} \rightarrow \text{CuUhs}$$

$$\text{Cu} + \text{Uho} \rightarrow \text{CuUho}$$

$$\text{Cu} + \text{Uhe} \rightarrow \text{CuUhe}$$

$$\text{Cu} + \text{Usn} \rightarrow \text{CuUsn}$$

$$\text{Cu} + \text{Usu} \rightarrow \text{CuUsu}$$

$$\text{Cu} + \text{Usb} \rightarrow \text{CuUsb}$$

$$\text{Cu} + \text{Ust} \rightarrow \text{CuUst}$$

$$\text{Cu} + \text{Usq} \rightarrow \text{CuUsq}$$

$$\text{Cu} + \text{Usp} \rightarrow \text{CuUsp}$$

$$\text{Cu} + \text{Ush} \rightarrow \text{CuUsh}$$

$$\text{Cu} + \text{Uss} \rightarrow \text{CuUss}$$

$$\text{Cu} + \text{Uso} \rightarrow \text{CuUso}$$

$$\text{Cu} + \text{Use} \rightarrow \text{CuUse}$$

$$\text{Cu} + \text{Uon} \rightarrow \text{CuUon}$$

$$\text{Cu} + \text{Uou} \rightarrow \text{CuUou}$$

$$\text{Cu} + \text{Uob} \rightarrow \text{CuUob}$$

$$\text{Cu} + \text{Uot} \rightarrow \text{CuUot}$$

$$\text{Cu} + \text{Uoq} \rightarrow \text{CuUoq}$$

$$\text{Cu} + \text{Uop} \rightarrow \text{CuUop}$$

$$\text{Cu} + \text{Uoh} \rightarrow \text{CuUoh}$$

$$\text{Cu} + \text{Uos} \rightarrow \text{CuUos}$$

$$\text{Cu} + \text{Uoo} \rightarrow \text{CuUoo}$$

$$\text{Cu} + \text{Uoe} \rightarrow \text{CuUoe}$$

$$\text{Cu} + \text{Uen} \rightarrow \text{CuUen}$$

$$\text{Cu} + \text{Ueu} \rightarrow \text{CuUeu}$$

$$\text{Cu} + \text{Ueb} \rightarrow \text{CuUeb}$$

$$\text{Cu} + \text{Uet} \rightarrow \text{CuUet}$$

$$\text{Cu} + \text{Ueq} \rightarrow \text{CuUeq}$$

$$\text{Cu} + \text{Uep} \rightarrow \text{CuUep}$$

$$\text{Cu} + \text{Ueh} \rightarrow \text{CuUeh}$$

$$\text{Cu} + \text{Ues} \rightarrow \text{CuUes}$$

$$\text{Cu} + \text{Ueo} \rightarrow \text{CuUeo}$$

$$\text{Cu} + \text{Uee} \rightarrow \text{CuUee}$$

$$\text{Cu} + \text{Unn} \rightarrow \text{CuUnn}$$

$$\text{Cu} + \text{Unu} \rightarrow \text{CuUnu}$$

$$\text{Cu} + \text{Unb} \rightarrow \text{CuUnb}$$

$$\text{Cu} + \text{Unt} \rightarrow \text{CuUnt}$$

$$\text{Cu} + \text{Unq} \rightarrow \text{CuUnq}$$

$$\text{Cu} + \text{Unp} \rightarrow \text{CuUnp}$$

$$\text{Cu} + \text{Unh} \rightarrow \text{CuUnh}$$

$$\text{Cu} + \text{Uns} \rightarrow \text{CuUns}$$

$$\text{Cu} + \text{Uno} \rightarrow \text{CuUno}$$

$$\text{Cu} + \text{Une} \rightarrow \text{CuUne}$$

$$\text{Cu} + \text{Uun} \rightarrow \text{CuUun}$$

$$\text{Cu} + \text{Uuu} \rightarrow \text{CuUuu}$$

$$\text{Cu} + \text{Uub} \rightarrow \text{CuUub}$$

$$\text{Cu} + \text{Uut} \rightarrow \text{CuUut}$$

$$\text{Cu} + \text{Uuq} \rightarrow \text{CuUuq}$$

$$\text{Cu} + \text{Uup} \rightarrow \text{CuUup}$$

$$\text{Cu} + \text{Uuh} \rightarrow \text{CuUuh}$$

$$\text{Cu} + \text{Uus} \rightarrow \text{CuUus}$$

$$\text{Cu} + \text{Uuo} \rightarrow \text{CuUuo

di-, o trisustituidos. Los sustituyentes de alquilo preferidos incluyen ciano, halo, hidroxi, arilo (e.g., fenilo, tolilo, alquiloxifenilo, alquiloxicarbonilfenilo, halofenilo), heterociclilo, y heteroarilo.

"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 de anillo aromático preferidos incluyen: ciano, alquilo inferior, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi o cualquier combinación de estos. Los sustituyentes más preferidos incluyen alquilo inferior, ciano, halo y haloalquilo.

"Amida biohidrolizable" es una mitad de amina que no interfiere con la actividad terapéutica del compuesto, o que se metaboliza fácilmente por un humano u otro mamífero.

"Éster biohidrolizable" es una mitad de éster que no interfiere con la actividad terapéutica del compuesto, o que se metaboliza fácilmente por un humano u otro mamífero.

"Imida biohidrolizable" es una mitad de imida que no interfiere con la actividad terapéutica del compuesto, o que se metaboliza

fácilmente por un humano u otro mamífero.

"Alquilo C_4" es una cadena alquílica que tiene 4 átomos miembros de carbono. Alquilo C_4 puede ser saturado o insaturado con uno o dos enlaces dobles (*cis* o *trans*), un enlace triple, o un enlace doble (cis o trans) y un enlace triple. Alquilo C_4 insaturado preferido tiene un enlace doble. Alquilo C_4 puede ser no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes. Sustituyentes preferidos incluyen alquilo inferior, heteroalquilo, ciano, halo, y haloalquilo. Sustituyentes más preferidos son ciano y halo.

"Alquilo C_l" es una cadena alquílica que tiene "l" átomos miembros de carbono. Alquilo C_l puede ser saturado o insaturado con un enlace doble *trans* o un enlace triple. Alquilo C_l preferido son saturados. Alquilo C_l insaturados preferidos tienen un enlace doble *trans*. Alquilo C_l puede ser no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes, aproximadamente. Sustituyentes preferidos incluyen alquilo inferior, heteroalquilo inferior, ciano, halo, y haloalquilo.

"Alquilo C_m" es una cadena alquílica que tiene "m" átomos miembros de carbono. Un alquilo C_m puede ser saturado o insaturado con un enlace doble *trans* y un enlace triple. Alquilo C_m insaturado preferido tiene un enlace triple. Alquilo C_m puede ser no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes. Alquilo C_m preferido son no sustituidos. Sustituyentes preferidos incluyen alquilo inferior, heteroalquilo inferior, ciano, halo, y haloalquilo.

"Alquilo C_p", es una cadena alquílica que tiene "p" átomos miembros de carbono. Alquilo C_p puede ser saturado o insaturado con un enlace doble *trans* o un enlace triple. Alquilo C_p insaturado son no sustituido. Alquilo C_p saturados pueden ser no sustituidos o

sustituidos con uno o dos sustituyentes. Alquilo C_p preferido son no sustituido. Sustituyentes preferidos incluyen alquilo inferior, heteroalquilo inferior, ciano, halo, y haloalquilo.

"Anillo alifático carbocíclico" es un anillo de hidrocarburo saturado o insaturado. Los anillos alifáticos carbocíclicos no son aromáticos. Anillos alifáticos carbocíclicos son monocíclicos, o son fusionados, espiro, o sistemas de anillo bicíclicos conectados. 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. Anillos alifáticos carbocíclicos bicíclicos contienen de 8 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 9 a 10 átomos de carbono en el anillo. Los anillos alifáticos carbocíclicos pueden ser no sustituidos o sustituidos con 1 a 4 sustituyentes en el anillo. Los sustituyentes de anillo alifático carbocíclico preferidos incluyen: halo, ciano, alquilo inferior, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi o cualquier combinación de estos. Los sustituyentes más preferidos incluyen halo y haloalquilo. Los anillos alifáticos carbocíclicos preferidos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 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 sustituido con uno o más sustituyentes halo. Haloalquilo preferidos son C_1-C_{12}; más preferido son C_1-C_6; aún más preferido son C_1-C_3. Los sustituyentes halo preferidos son fluoro y cloro. El haloalquilo

D

D

D

más preferido es trifluometilo.

"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 heteroalquílicas 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 heteroalquílicas preferidas tienen uno o dos ramales, preferiblemente un rama. Heteroalquilos preferidos son saturados. Heteroalquilos insaturados tienen uno o más enlaces dobles y/o uno o más enlaces triples. Heteroalquilos insaturados preferidos tienen uno o dos enlaces dobles o un enlace triple, más preferiblemente un enlace doble. Cadenas heteroalquilílicas pueden ser no sustituidas o sustituidas con 1 a 4 sustituyentes, aproximadamente, a menos que se especifique de otro modo. Los heteroalquilos preferidos son no sustituidos. Los sustituyentes heteroalquilo preferidos incluyen halo, arilo (e.g., fenilo, tolilo, alquiloxifenilo, alquiloxicarbonilfenilo, halofenilo), heterociclilo, heteroarilo. Por ejemplo, cadenas alquílicas sustituidas con los siguientes sustituyentes son heteroalquilo: alcoxi (e.g., metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi), ariloxi (e.g., fenoxi, clñorofenoxi, toliloxi, metoxifenoxi, benciloxi, alquiloxicarbonilfenoxi, aciloxifenoxi), aciloxi (e.g., propioniloxi, benzoiloxi, acetoxi), carbamoiloxi, carboxi, mercapto, alquiltio, aciltio, ariltio (e.g., feniltio, clorofeniltio, alquilfeniltio, alcoxifeniltio, benziltio, alquiloxicarbonilfeniltio), amino (e.g., amino, mono- y di- alcanilamino C_1-C_3, alcanilamino, metilfenilamino, metilbenzilamino, alcanilamido C_1-C_3, carbamamido, ureido, guanidino).

C-C, C-O, C-N, C-S, C-Si, C-P, C-Halogen, C-Metal, C-H,

"Heteroátomo" es un átomo de nitrógeno, azufre, u oxígeno. Los grupos que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Como se utiliza en la presente invención, los halógenos no son 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, o son sistemas de anillo bicíclicos fusionados o conectados. Los anillos alifáticos heterocíclicos monocíclicos contienen de 4 a 10 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 bicíclicos contienen de 8 a 12 átomos miembros, preferiblemente 9 o 10 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 de anillo alifático heterocíclico preferidos incluyen: halo, ciano, alquilo inferior, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi o cualquier combinación de estos. Sustituyentes más preferidos incluyen halo y haloalquilo. Anillos alifáticos heterocíclicos preferidos incluyen piperzilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y piperdilo.

"Anillo heteroaromático" es un anillo aromático que contiene carbono y de 1 a 4 heteroátomos aproximadamente en el anillo. Los

anillos 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. Anillos heteroaromáticos monocíclicos contienen de 5 a 10 átomos miembros (carbono y heteroátomos), aproximadamente, preferiblemente de 5 a 7, y más preferiblemente de 5 a 6 en el en el anillo. Anillos heteroaromáticos bicíclicos contienen de 8 a 12 átomos miembros, preferiblemente 9 o 10 átomos miembros en el anillo. Anillos heteroaromáticos pueden ser no sustituidos o sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, aproximadamente, en el anillo. Sustituyentes de anillos heteroaromáticos preferidos incluyen: halo, ciano, alquilo inferior, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi o cualquier combinación de estos. Los sustituyentes más preferidos incluyen halo, haloalquilo, y fenilo. Los anillos heteroaromáticos preferidos incluyen tienilo, tiazolo, purinilo, pirimidilo, piridilo, y furanilo. Los anillos heteroaromáticos más preferidos incluyen tienilo, furanilo, y piridilo. El anillo heteroaromático más preferido es tienilo.

"Alquilo inferior" es una cadena alquílica compuesta de 1 a 4,

preferiblemente 1 a 3 átomos miembros de carbono, más preferiblemente 1 o 2 átomos miembros de carbono. El alquilo inferior puede ser saturado o insaturado. Los alquilos inferiores preferidos son saturados. El alquilo inferior puede ser no sustituido o sustituido con uno o dos substituyentes aproximadamente. Sustituyentes preferidos en el alquilo inferior incluyen ciano, halo, trifluometilo, e hidroxi.

"Hidroxialquilo inferior" es una cadena heteroalquílica compuesta de 1 a 4, preferiblemente 1 a 3 átomos miembros, más preferiblemente 1 a 2 átomos miembros. Heteroalquilo inferior contiene uno o dos átomos miembros de heteroátomos. Heteroalquilo inferior puede ser saturado o insaturado. El heteroalquilo inferior preferido es saturado. El heteroalquilo inferior preferido es saturado. El heteroalquilo inferior puede ser no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes aproximadamente. Sustituyentes preferidos en el heteroalquilo inferior incluyen ciano, halo, trifluometilo, e hidroxi.

"Heteroalquilo M_4" es una cadena heteroalquílica que tiene 4 átomos miembros. El heteroalquilo M_4 contiene uno o dos átomos miembros de heteroátomos. El heteroalquilo M_4 que contiene un átomo miembro de heteroátomo puede ser saturado o insaturado con un enlace doble (*cis* o *trans*) o un enlace triple. Heteroalquilo M_4 preferido que contiene 2 átomos miembros de heteroátomo son saturados. Heteroalquilo M_4 insaturados preferidos tienen un enlace doble. Heteroalquilo M_4 puede ser no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes. Sustituyentes preferidos incluyen alquilo inferior, heteroalquilo inferior, ciano, halo, y haloalquilo.

"Heteroalquilo M_l" es una cadena heteroalquílica que tiene "l"

átomos miembros. El heteroalquilo M_l contiene uno o dos átomos miembros de heteroátomos. El heteroalquilo M_l preferido puede ser saturado o insaturado con un enlace doble *trans* o un enlace triple. Heteroalquilo M_l puede ser no sustituido o sustituido con 1 a 3 o sustituyentes aproximadamente. Sustituyentes preferidos incluyen alquilo inferior, heteroalquilo inferior, y haloalquilo.

"Heteroalquilo M_n" es una cadena heteroalquílica que tiene "n" átomos miembros. El heteroalquilo M_n contiene un átomo miembro de heteroátomos. El heteroalquilo M_n preferido puede ser saturado o insaturado con un enlace triple. Heteroalquilo M_n puede ser no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes. Sustituyentes preferidos incluyen alquilo inferior, heteroalquilo inferior, y haloalquilo.

"Heteroalquilo M_q" es una cadena heteroalquílica que tiene "q" átomos miembros. El heteroalquilo M_q contiene un átomo miembro de heteroátomos. El heteroalquilo M_q preferido puede ser no sustituido o sustituido con uno o dos sutrituyentes. Los sustituyentes preferidos incluyen alquilo inferior, heteroalquilo inferior, ciano, halo, y haloalquilo.

"Átomo miembro" hace referencia a un átomo polivalente (átomo C, O, N, o S) en un sistema de cadena o anillo que continua la cadena o sistema de anillo. Por ejemplo, en benceno los seis átomos de carbonos son átomos miembros y los seis átomos de hidrógeno no son átomos miembros.

"Sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sal catiónica formada en cualquier grupo ácido (e.g., acido hidroxámico), o una sal aniónica formada en cualquier grupo básico (e.g., amino). Tales sales son muy conocidas en la técnica. Ver, e.g., La

Publicación de Patente Mundial 87/05297, Johnston et al., publicada el 11 de septiembre de 1987, que se incorpora en la presente invención como referencia. Tales sales se elaboran mediante métodos conocidos por personas con experiencia ordinaria en la técnica. Se reconoce que el técnico con experiencia puede preferir una sal por otra para mejorar la solubilidad, estabilidad, facilidad de formulación, precio y similares. La determinación y optimización de tales sales está dentro del alcance del técnico con experiencia. Sales catiónicas preferidas incluyen las sales de metal alcalino (tales como sodio y potasio), y las sales de metal de tierra alcalina (tales como magnesio y calcio) y sales orgánicas. Las sales aniónicas preferidas incluyen los haluros (tales como sales de cloruro), sulfonatos, carboxilatos, fosfatos, y similares. Se contempla claramente en tales sales las sales de adición que pueden proveer un centro óptico donde en un momento no existía ninguno. Por ejemplo, una sal de tartarato quiral se puede preparar de compuestos de la invención. Esta definición incluye tales sales quirales.

"Fenilo" es un anillo aromático monocíclico de seis miembros que puede o no ser sustituido con 1 a 4 sustituyentes, aproximadamente. Los sustituyentes pueden ser sustituidos en la posición *orto*, *meta* o *para* en el anillo de fenilo, o cualquier combinación de estos. Los sustituyentes de fenilo preferidos incluyen: halo, ciano, alquilo inferior, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi o cualquier combinación de estos. Los sustituyentes preferidos en el anillo de fenilo incluyen halo y haloalquilo. El sustituyente más preferido es halo.

Compuestos

Considerando:

que [illegible]

que [illegible]

que [illegible]

[illegible] R_1 es H, alquilo [illegible], o [illegible] R_2 es H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2C(CH_3)_3$, $CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)C(CH_3)_3$, $C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $CH_2CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_3$, $CH(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2CH_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2C(CH_3)_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_3$, $CH(CH_3)CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2C(CH_3)_3$, $CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_3$, $CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2C(CH_3)_2C(CH_3)_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2C(CH_3)_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2C(CH_3)_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2C(CH_3)_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2C(CH_3)_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2C(CH_3)_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2C(CH_3)_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2C(CH_3)_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2C(CH_3)_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$, $CH_2C(CH_3)_2

preferida es H o alquilo inferior. La R_3 más preferida es H y metilo. La R_4 preferida es H y alquilo inferior. La R_4 preferida es H y metilo. La R_4 más preferida es H.

En la Fórmula I anterior, cuando a es un enlace doble cis o enlace doble trans, W es $N(OR_4)$; en donde R_4 es como se define anteriormente.

En la Fórmula I anterior, Z es alquilo C_l, heteroalquilo M_l, alquilo-G' C_m, heteroalquilo-G' M_n, alquilo-G" C_p, o heteroalquilo-G" M_q; en donde l es un número entero de 3 a 7, aproximadamente, preferiblemente de 4 a 7, aproximadamente; m es un número entero de 0 a 5 aproximadamente, preferiblemente de 1 a 4, aproximadamente, aún más preferiblemente de 2 o 3, aproximadamente, más preferiblemente 2; n es un número entero de 2 a 5, aproximadamente, preferiblemente 2 o 3, aproximadamente; p es un número entero de 0 a 3 aproximadamente, preferiblemente 0 a 2 aproximadamente, más preferiblemente 0 o 1 aproximadamente; q es 2 o 3, preferiblemente 2; G' es anillo alifático carbocíclico monocíclico, anillo alifático heterocíclico monocíclico, anillo aromático monocíclico, o anillo heteroaromático monocíclico; G" es un anillo alifático carbocíclico bicíclico, anillo alifático heterocíclico bicíclico, anillo aromático bicíclico, o anillo heteroaromático bicíclico. La G' preferida es anillo aromático monocíclico o anillo heteroaromático monocíclico. La G" preferida es anillo aromático monocíclico o anillo heteroaromático monocíclico. La G" preferida es anillo aromático bicíclico o anillo heteroaromático bicíclico.

La invención incluye sales farmacéuticamente aceptables, o amidas, ésteres o imidas biohidrolizables de la estructura antes

mencionada. La invención también incluye isómeros ópticos, diastereómeros y enantiómeros de la estructura antes mencionada. De este modo, se contemplan todos los estereocentros donde la estereoquímica no está definida (e.g., C_{11} y C_{15}), ambos epímeros. La estereoquímica preferida en C_{11} y C_{15} simula aquella de las $PGF_2\alpha$ 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, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención proveen las siguientes ventajas por encima de terapias conocidas para trastornos óseos: (1) Un número trabecular aumentado a través de la formación de nuevos trabéculos; (2) Un aumento en la masa ósea y el volumen óseo mientras se tiene 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 realizan 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 a las que se les ha extirpado quirúrgicamente los ovarios.

En la prueba de ratas a las 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-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 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 $F_{2\alpha}$ Isopropil éster: Agentes Antiglaucoma Potenciales", Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 38 no. 2 (1995), páginas 289-304.

Los compuestos útiles en la presente invención se pueden elaborar, utilizando síntesis orgánicas convencionales. Síntesis particularmente preferidas para preparar los compuestos de la presente invención se describen en la siguiente copendiente solicitud, que se incorpora en la presente invención como referencia: Solicitud de Patente de los Estados Unidos Serial No. _____, titulada "Un Proceso Para Elaborar Nuevos Intermedios de 2-Decarboxi-2-Halo", deLong, M.A. (Caso P&G No. _____).

[illegible]

[illegible]

[illegible]

(DME) y agua. A esta solución se añade bromuro de litio (1,65 equiv.), trietilamina (1,65 equiv.), y Aldehído Corey (E1a) (1,0 equiv.) disponible comercialmente. La solución se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. En este punto, se añade trietilamina y agua adicional y la solución se agita durante una hora adicional. La solución se vierte en salmuera y se extrae con porciones de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre $MgSO_4$ anhídrido, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. La purificación se efectúa por cromatografía en columna en silica gel (diclorometano/metanol 19/1) para proporcionar (2-fluorofenil)-3-oxopent-1-enil)-7-benziloxi-2-oxabiciclo [3.3.0] octan-3-ona **(E1b).**

b. 6-(5-(2-fluofenil)-3-hidroxipent-1-enil)-7-benziloxi-2-oxabiciclo [3.3.0] octan-3-ona (E1c): En un frasco de fondo redondo secado con llama, equipado con una barra de agitación magnética, se coloca **E1b** (1,0 equiv.) y tricloruro de cerio (1,05 equiv.) en metanol. La solución se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución luego se enfría a –10ºC y se añade lentamente borohidruro de sodio (1,02 equiv.) en metanol . La solución se agita a –10ºC durante 3 horas. La mezcla se trata con agua y el pH se lleva a entre 6 y 7 con 1N de ácido clorhídrico. La mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinan, se secan sobre $MgSO_4$ anhídrido, se filtran, y se concentran bajo presión reducida. La purificación se efectúa mediante cromatografía en columna en silica gel (3-5% metanol en diclorometano) para proporcionar el epímero 15 (*R*) y el epímero 15 (*R*) de 6-(5-(2-fluofenil)-3-hidroxipent-1-enil)-7-benziloxi-2-oxabiciclo [3.3.0] octan-3-ona **(E1c).**

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5g**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.8 mmol) de **4g** y 0.5 g (2.7 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.6 g (1.7 mmol, 94%). Sólido blanco. P.f. 180-182 °C. IR (KBr) ν: 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 159.5, 136.0, 128.0, 124.0, 114.0, 82.0, 55.5, 55.0, 48.0. EM (IE) m/z (%): 359 (M$^+$, 5), 327 (100), 312 (40), 284 (30), 135 (25). Calcd. para $C_{19}H_{17}NO_6$: C, 63.51; H, 4.77; N, 3.90. Encontrado: C, 63.48; H, 4.80; N, 3.88.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-nitrofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5h**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.7 mmol) de **4h** y 0.5 g (2.6 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.6 g (1.6 mmol, 94%). Sólido amarillo. P.f. 210-212 °C. IR (KBr) ν: 2950, 1780, 1710, 1610, 1520, 1350, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 174.5, 147.5, 142.0, 136.0, 125.0, 124.5, 82.0, 55.0, 48.0. EM (IE) m/z (%): 374 (M$^+$, 5), 342 (100), 327 (40), 299 (30), 150 (25). Calcd. para $C_{18}H_{14}N_2O_7$: C, 57.76; H, 3.77; N, 7.48. Encontrado: C, 57.73; H, 3.80; N, 7.45.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-clorofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5i**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.7 mmol) de **4i** y 0.5 g (2.6 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.6 g (1.6 mmol, 94%). Sólido blanco. P.f. 190-192 °C. IR (KBr) ν: 2950, 1780, 1710, 1610, 1490, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 174.8, 136.0, 132.0, 129.0, 128.5, 124.0, 82.0, 55.0, 48.0. EM (IE) m/z (%): 363 (M$^+$, 5), 331 (100), 316 (40), 288 (30), 139 (25). Calcd. para $C_{18}H_{14}ClNO_6$: C, 59.44; H, 3.88; N, 3.85. Encontrado: C, 59.41; H, 3.90; N, 3.83.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-bromofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5j**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.4 mmol) de **4j** y 0.4 g (2.1 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.5 g (1.3 mmol, 93%). Sólido blanco. P.f. 200-202 °C. IR (KBr) ν: 2950, 1780, 1710, 1610, 1490, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 174.8, 136.0, 132.5, 129.0, 124.0, 122.0, 82.0, 55.0, 48.0. EM (IE) m/z (%): 407 (M$^+$, 5), 375 (100), 360 (40), 332 (30), 183 (25). Calcd. para $C_{18}H_{14}BrNO_6$: C, 52.96; H, 3.46; N, 3.43. Encontrado: C, 52.93; H, 3.48; N, 3.41.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-yodofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5k**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.2 mmol) de **4k** y 0.4 g (1.8 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.5 g (1.1 mmol, 92%). Sólido blanco. P.f. 210-212 °C. IR (KBr) ν: 2950, 1780, 1710, 1610, 1490, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 174.8, 136.0, 132.5, 129.0, 124.0, 94.0, 82.0, 55.0, 48.0. EM (IE) m/z (%): 455 (M$^+$, 5), 423 (100), 408 (40), 380 (30), 231 (25). Calcd. para $C_{18}H_{14}INO_6$: C, 47.49; H, 3.10; N, 3.08. Encontrado: C, 47.46; H, 3.12; N, 3.06.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-metilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5l**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.8 mmol) de **4l** y 0.5 g (2.7 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.6 g (1.7 mmol, 94%). Sólido blanco. P.f. 190-192 °C. IR (KBr) ν: 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 136.0, 135.0, 129.0, 128.0, 124.0, 82.0, 55.0, 48.0, 21.0. EM (IE) m/z (%): 343 (M$^+$, 5), 311 (100), 296 (40), 268 (30), 119 (25). Calcd. para $C_{19}H_{17}NO_5$: C, 66.47; H, 4.99; N, 4.08. Encontrado: C, 66.44; H, 5.01; N, 4.06.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-etilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5m**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.7 mmol) de **4m** y 0.5 g (2.6 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.6 g (1.6 mmol, 94%). Sólido blanco. P.f. 180-182 °C. IR (KBr) ν: 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 2.60 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 136.0, 135.0, 129.0, 128.0, 124.0, 82.0, 55.0, 48.0, 28.0, 15.0. EM (IE) m/z (%): 357 (M$^+$, 5), 325 (100), 310 (40), 282 (30), 133 (25). Calcd. para $C_{20}H_{19}NO_5$: C, 67.22; H, 5.36; N, 3.92. Encontrado: C, 67.19; H, 5.38; N, 3.90.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-isopropilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5n**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.6 mmol) de **4n** y 0.5 g (2.4 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.6 g (1.5 mmol, 94%). Sólido blanco. P.f. 170-172 °C. IR (KBr) ν: 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 2.90 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 136.0, 135.0, 129.0, 128.0, 124.0, 82.0, 55.0, 48.0, 34.0, 24.0. EM (IE) m/z (%): 371 (M$^+$, 5), 339 (100), 324 (40), 296 (30), 147 (25). Calcd. para $C_{21}H_{21}NO_5$: C, 67.91; H, 5.70; N, 3.77. Encontrado: C, 67.88; H, 5.72; N, 3.75.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-terbutilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5o**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.5 mmol) de **4o** y 0.5 g (2.3 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.6 g (1.4 mmol, 94%). Sólido blanco. P.f. 160-162 °C. IR (KBr) ν: 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 1.30 (s, 9H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 136.0, 135.0, 129.0, 128.0, 124.0, 82.0, 55.0, 48.0, 35.0, 31.0. EM (IE) m/z (%): 385 (M$^+$, 5), 353 (100), 338 (40), 310 (30), 161 (25). Calcd. para $C_{22}H_{23}NO_5$: C, 68.56; H, 6.01; N, 3.63. Encontrado: C, 68.53; H, 6.03; N, 3.61.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-fenilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5p**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.4 mmol) de **4p** y 0.4 g (2.1 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.5 g (1.3 mmol, 93%). Sólido blanco. P.f. 220-222 °C. IR (KBr) ν: 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (m, 5H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 140.0, 136.0, 135.0, 129.0, 128.0, 127.0, 126.0, 124.0, 82.0, 55.0, 48.0. EM (IE) m/z (%): 405 (M$^+$, 5), 373 (100), 358 (40), 330 (30), 181 (25). Calcd. para $C_{24}H_{19}NO_5$: C, 71.10; H, 4.72; N, 3.45. Encontrado: C, 71.07; H, 4.74; N, 3.43.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-benzoilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5q**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.3 mmol) de **4q** y 0.4 g (2.0 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.5 g (1.2 mmol, 92%). Sólido blanco. P.f. 230-232 °C. IR (KBr) ν: 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (m, 5H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 195.0, 140.0, 136.0, 135.0, 132.0, 129.0, 128.0, 127.0, 124.0, 82.0, 55.0, 48.0. EM (IE) m/z (%): 433 (M$^+$, 5), 401 (100), 386 (40), 358 (30), 209 (25). Calcd. para $C_{25}H_{19}NO_6$: C, 69.28; H, 4.42; N, 3.23. Encontrado: C, 69.25; H, 4.44; N, 3.21.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-fenoxifenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5r**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.3 mmol) de **4r** y 0.4 g (2.0 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.5 g (1.2 mmol, 92%). Sólido blanco. P.f. 210-212 °C. IR (KBr) ν: 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (m, 5H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 158.0, 136.0, 135.0, 129.0, 128.0, 124.0, 120.0, 82.0, 55.0, 48.0. EM (IE) m/z (%): 421 (M$^+$, 5), 389 (100), 374 (40), 346 (30), 197 (25). Calcd. para $C_{24}H_{19}NO_6$: C, 68.40; H, 4.54; N, 3.32. Encontrado: C, 68.37; H, 4.56; N, 3.30.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-benciloxifenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5s**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.2 mmol) de **4s** y 0.4 g (1.8 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.5 g (1.1 mmol, 92%). Sólido blanco. P.f. 200-202 °C. IR (KBr) ν: 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.40 (m, 5H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 158.0, 136.0, 135.0, 129.0, 128.0, 127.0, 124.0, 82.0, 70.0, 55.0, 48.0. EM (IE) m/z (%): 435 (M$^+$, 5), 403 (100), 388 (40), 360 (30), 211 (25). Calcd. para $C_{25}H_{21}NO_6$: C, 68.96; H, 4.86; N, 3.22. Encontrado: C, 68.93; H, 4.88; N, 3.20.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-acetoxifenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5t**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.5 mmol) de **4t** y 0.5 g (2.3 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.6 g (1.4 mmol, 94%). Sólido blanco. P.f. 190-192 °C. IR (KBr) ν: 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 169.0, 136.0, 135.0, 129.0, 124.0, 82.0, 55.0, 48.0, 21.0. EM (IE) m/z (%): 387 (M$^+$, 5), 355 (100), 340 (40), 312 (30), 163 (25). Calcd. para $C_{20}H_{17}NO_7$: C, 62.01; H, 4.42; N, 3.62. Encontrado: C, 61.98; H, 4.44; N, 3.60.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-benzoiloxifenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5u**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.3 mmol) de **4u** y 0.4 g (2.0 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.5 g (1.2 mmol, 92%). Sólido blanco. P.f. 220-222 °C. IR (KBr) ν: 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 165.0, 136.0, 135.0, 133.0, 129.0, 128.0, 124.0, 82.0, 55.0, 48.0. EM (IE) m/z (%): 449 (M$^+$, 5), 417 (100), 402 (40), 374 (30), 225 (25). Calcd. para $C_{25}H_{19}NO_7$: C, 66.81; H, 4.26; N, 3.12. Encontrado: C, 66.78; H, 4.28; N, 3.10.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-metoxicarbonilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5v**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.5 mmol) de **4v** y 0.5 g (2.3 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.6 g (1.4 mmol, 94%). Sólido blanco. P.f. 190-192 °C. IR (KBr) ν: 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 165.0, 136.0, 135.0, 129.0, 124.0, 82.0, 55.0, 52.0, 48.0. EM (IE) m/z (%): 387 (M$^+$, 5), 355 (100), 340 (40), 312 (30), 163 (25). Calcd. para $C_{20}H_{17}NO_7$: C, 62.01; H, 4.42; N, 3.62. Encontrado: C, 61.98; H, 4.44; N, 3.60.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-etoxicarbonilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5w**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.4 mmol) de **4w** y 0.4 g (2.1 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.5 g (1.3 mmol, 93%). Sólido blanco. P.f. 180-182 °C. IR (KBr) ν: 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 165.0, 136.0, 135.0, 129.0, 124.0, 82.0, 61.0, 55.0, 48.0, 14.0. EM (IE) m/z (%): 401 (M$^+$, 5), 369 (100), 354 (40), 326 (30), 177 (25). Calcd. para $C_{21}H_{19}NO_7$: C, 62.84; H, 4.77; N, 3.49. Encontrado: C, 62.81; H, 4.79; N, 3.47.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-cianofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5x**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.7 mmol) de **4x** y 0.5 g (2.6 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.6 g (1.6 mmol, 94%). Sólido blanco. P.f. 210-212 °C. IR (KBr) ν: 2950, 2230, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 136.0, 135.0, 129.0, 124.0, 118.0, 82.0, 55.0, 48.0. EM (IE) m/z (%): 354 (M$^+$, 5), 322 (100), 307 (40), 279 (30), 130 (25). Calcd. para $C_{19}H_{14}N_2O_5$: C, 64.41; H, 3.98; N, 7.91. Encontrado: C, 64.38; H, 4.00; N, 7.89.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-nitrofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5y**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.7 mmol) de **4y** y 0.5 g (2.6 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.6 g (1.6 mmol, 94%). Sólido amarillo. P.f. 210-212 °C. IR (KBr) ν: 2950, 1780, 1710, 1610, 1520, 1350, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 174.5, 147.5, 142.0, 136.0, 125.0, 124.5, 82.0, 55.0, 48.0. EM (IE) m/z (%): 374 (M$^+$, 5), 342 (100), 327 (40), 299 (30), 150 (25). Calcd. para $C_{18}H_{14}N_2O_7$: C, 57.76; H, 3.77; N, 7.48. Encontrado: C, 57.73; H, 3.80; N, 7.45.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-aminofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5z**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.8 mmol) de **4z** y 0.5 g (2.7 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.6 g (1.7 mmol, 94%). Sólido blanco. P.f. 190-192 °C. IR (KBr) ν: 3400, 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 3.00 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 145.0, 136.0, 129.0, 124.0, 115.0, 82.0, 55.0, 48.0. EM (IE) m/z (%): 344 (M$^+$, 5), 312 (100), 297 (40), 269 (30), 120 (25). Calcd. para $C_{18}H_{16}N_2O_5$: C, 62.79; H, 4.68; N, 8.13. Encontrado: C, 62.76; H, 4.70; N, 8.11.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-acetamidofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5aa**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.5 mmol) de **4aa** y 0.5 g (2.3 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.6 g (1.4 mmol, 94%). Sólido blanco. P.f. 200-202 °C. IR (KBr) ν: 3300, 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 2.10 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 169.0, 136.0, 135.0, 129.0, 124.0, 82.0, 55.0, 48.0, 24.0. EM (IE) m/z (%): 386 (M$^+$, 5), 354 (100), 339 (40), 311 (30), 162 (25). Calcd. para $C_{20}H_{18}N_2O_6$: C, 62.17; H, 4.70; N, 7.25. Encontrado: C, 62.14; H, 4.72; N, 7.23.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-benzamidofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5ab**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.3 mmol) de **4ab** y 0.4 g (2.0 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.5 g (1.2 mmol, 92%). Sólido blanco. P.f. 230-232 °C. IR (KBr) ν: 3300, 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 165.0, 136.0, 135.0, 133.0, 129.0, 128.0, 124.0, 82.0, 55.0, 48.0. EM (IE) m/z (%): 448 (M$^+$, 5), 416 (100), 401 (40), 373 (30), 224 (25). Calcd. para $C_{25}H_{20}N_2O_6$: C, 66.96; H, 4.50; N, 6.25. Encontrado: C, 66.93; H, 4.52; N, 6.23.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-ureidofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5ac**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.5 mmol) de **4ac** y 0.5 g (2.3 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.6 g (1.4 mmol, 94%). Sólido blanco. P.f. 210-212 °C. IR (KBr) ν: 3400, 3300, 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 2.00 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 155.0, 136.0, 135.0, 129.0, 124.0, 82.0, 55.0, 48.0. EM (IE) m/z (%): 387 (M$^+$, 5), 355 (100), 340 (40), 312 (30), 163 (25). Calcd. para $C_{19}H_{17}N_3O_6$: C, 58.91; H, 4.42; N, 10.85. Encontrado: C, 58.88; H, 4.44; N, 10.83.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-tioureidofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5ad**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.4 mmol) de **4ad** y 0.4 g (2.1 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.5 g (1.3 mmol, 93%). Sólido blanco. P.f. 220-222 °C. IR (KBr) ν: 3400, 3300, 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 2.00 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 180.0, 136.0, 135.0, 129.0, 124.0, 82.0, 55.0, 48.0. EM (IE) m/z (%): 403 (M$^+$, 5), 371 (100), 356 (40), 328 (30), 179 (25). Calcd. para $C_{19}H_{17}N_3O_5S$: C, 56.57; H, 4.25; N, 10.42. Encontrado: C, 56.54; H, 4.27; N, 10.40.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-guanidinofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5ae**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.4 mmol) de **4ae** y 0.4 g (2.1 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.5 g (1.3 mmol, 93%). Sólido blanco. P.f. 230-232 °C. IR (KBr) ν: 3400, 3300, 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 2.00 (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 157.0, 136.0, 135.0, 129.0, 124.0, 82.0, 55.0, 48.0. EM (IE) m/z (%): 386 (M$^+$, 5), 354 (100), 339 (40), 311 (30), 162 (25). Calcd. para $C_{19}H_{18}N_4O_5$: C, 59.06; H, 4.70; N, 14.50. Encontrado: C, 59.03; H, 4.72; N, 14.48.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-sulfamoilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5af**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.4 mmol) de **4af** y 0.4 g (2.1 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.5 g (1.3 mmol, 93%). Sólido blanco. P.f. 240-242 °C. IR (KBr) ν: 3400, 3300, 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 2.00 (s, 2H). ^{13}C RMN (CDCl$_3$, 75 MHz) δ: 175.0, 136.0, 135.0, 129.0, 124.0, 82.0, 55.0, 48.0. EM (IE) m/z (%): 407 (M$^+$, 5), 375 (100), 360 (40), 332 (30), 183 (25). Calcd. para $C_{18}H_{17}N_3O_7S$: C, 53.07; H, 4.21; N, 10.31. Encontrado: C, 53.04; H, 4.23; N, 10.29.

(±)-(3aR,4S,7R,7aS)-4,7-dimetoxi-2-(4-metilsulfonilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (**5ag**).

Se obtuvo a partir de 0.5 g (1.4 mmol) de **4ag** y 0.4 g (2.1 mmol) de **3**. Rendimiento: 0.5 g (1.3 mmol, 93%). Sólido blanco. P.f. 230-232 °C. IR (KBr) ν: 2950, 1780, 1710, 1610, 1510, 1250, 1180, 1100, 1030, 830 cm^{-1}. ^{1}H RMN (CDCl$_3$, 300 MHz) δ: 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3

c. 2-decarboxi-2-bromo 11-benzoil, -15-terc-butil dimetilsilil-17-trinor-17-(2-fluofenil) $PGF_{2\alpha}$ (E1d): En un frasco de fondo redondo con una barra de agitación magnética, una solución de **E1c** (1 equiv.) se agita en CH_2Cl_2. A esta solución, 2,6-lutidina (1,9 equiv.) se añade por gotas a –78ºC seguido por tercbutildimetilsililtriflato (TBDMSOTf) (1,8 equiv.). La reacción se agita durante 30 segundos a –78ºC y se calienta a 25ºC de la noche a la mañana. La reacción luego se enfría rápidamente con agua. La capa orgánica se lava con agua, se seca por $MgSO_4$, y se concentra en vacío para proporcionar un producto que se somete a cromatografía instantánea en silica gel levigando con hexanos luego 1% MeOH en CH_2Cl_2. El producto luego se lava con 0,1N HCl, agua, y salmuera y luego se seca totalmente. Por separado, a una suspensión de bromuro de (4-bromobutil)trifenilfosfonio (2,2 equiv.) en THF a 0ºC bajo N_2, se añade por gotas una solución de KHMDS (4,4 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agita durante 1 hora a 25ºC. A la mezcla de reacción antes mencionada a –78ºC se añade una solución del producto protegido por sililo secado (1 equiv.) en THF. Se permite que la mezcla de reacción se caliente a 25ºC de la noche a la mañana. La reacción se enfría rápidamente con agua a 0ºC y el pH se ajusta a 3,5-4,0 con 1N HCl. Se extrae la fase de agua con EtOAc y la fase orgánica combinada se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra en vacío para proporcionar un alqueno crudo, que se purifica por vía de cromatografía instantánea en silica gel levigando con 30% EtOAc en hexanos para producir 2-decarboxi-2-bromo 11-benzoil, -15-terc-butil dimetilsilil-17-trinor-17-(2-fluofenil) $PGF_{2\alpha}$ **(E1d).**

d. 5-(3-siloxi-5-(2-fluofenil)pent-1-enil)-4-(6-

(metil(etoxifosforil))hex-2-enil)-1-benzoiloxi-3-hidroxi-ciclopentano (E1e). Una mezcla de **E1d**, dietil metilfosfonita, y tolueno se agita a 100ºC durante 6 horas. Los disolventes se evaporan y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna instantánea en seco (SiO_2, 5-25% 2-propanol en 20% diclorometano-hexano). Fracciones apropiadas se concentran, se diluyen con agua, y se extraen con éter tres veces. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan (salmuera, luego se filtra sobre Na_2SO_4), y se evapora para proporcionar 5-(3-siloxi-5-(2-fluofenil)pent-1-enil)-4-(6-(metil(etoxi-fosforil))hex-2-enil)-1-benzoiloxi-3-hidroxi-ciclopentano **(E1e).**

e. 5-(3-hidroxi-5-(2-fluofenil)pent-1-enil)-4-(6-(metil(hidroxifosforil))hex-2-enil)- ciclopentan-1,3-diol, sal sódica (E1f). Sin purificación adicional a la mezcla de reacción cruda del derivado de 2-decarboxi-2-(*O*-etil-*P*-metilfosfínico) prostaglandina E1e, se añaden 3 mL de acetonitrilo y 1,1 equivalentes de HF/Piridina mientras el frasco se mantiene a 0ºC. Después de 3 horas a 0ºC, la reacción se enfría rápidamente 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 1N HCl, salmuera, y se secan sobre sulfato sódico. Después de cromatografía en columna (7:3 Hexano: acetato de etilo) se obtiene el producto libre de sililo. A esto se añade 95% etanol y 2,5 M de hidróxido sódico acuoso y se agita en reflujo durante 3 horas. Se evapora el etanol y el residuo se diluye con agua y se lava con acetato de etilo dos veces. Las lavadas combinadas se extraen con agua, las fases acuosas combinadas luego se acidifican con 2,5M de ácido

evaporan para proporcionar 16-fenoxi-16-tetranor- $PGF_{2\alpha}$ triacetato **(E10b)**.

b. 2-decarboxi-2-yodo-16-fenoxi-16-tetranor-$PGF_{2\alpha}$ triacetato (E10c): Cloruro de oxalilo se añade a una solución de 16-fenoxi-16-tetranor-$PGF_{2\alpha}$ triacetato **(E10b)** and dimetilformamida in diclorometano. Se permite que la mezcla descance a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentra. El residuo se capta en diclorometano. Por separado, una mezcla de la sal sódica de *N*-hidroxipiridin-2-tiona, DMAP, y diclorometano bajo argón se lleva a reflujo mediante irradiación con una lámpara General Electric de 250 Vatios. A esta mezcla se añade 1,1,1-trifluo-2-yodoetano, seguido por la solución de cloruro ácido que se añade durante 15 minutos. La irradiación se continúa durante 45 minutos y luego la mezcla se concentra y purifica mediante cromatografía en columna instantánea en seco (SiO_2, 5-45% acetato de etilo-hexano) para proporcionar 2-decarboxi-2-yodo-16-fenoxi-16-tetranor-$PGF_{2\alpha}$ triacetato **(E10c)**.

c. 2-decarboxi-2-(*O*-etil-*P*-metilfosfínico)-16- fenoxi-16-tetranor-$PGF_{2\alpha}$ (E10d): Una mezcla de **E10c**, dietil metilfosfonita, and tolueno se agita a 100°C durante 7 horas durante 7. Los disolventes se evaporan y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de SiO_2 (5-25% 2-propanol en 20% de diclorometano-hexano). Las fracciones apropiadas se concentran, se diluyen con agua y se extraen tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan (salmuera (Na_2SO_4), y se evaporan para proporcionar 2-decarboxi-2-(*O*-etil-*P*-metilfosfínico)-16- fenoxi-16-tetranor-$PGF_{2\alpha}$ **(E10d)**.

(213)

Operation-3: Oxidative addition of H_2

Ph$_3$P is added (excess) to $[Ir(CO)(Cl)(PPh_3)_2]$ to form $[Ir(CO)(Cl)(PPh_3)_3]$. H_2 is then added to the complex. The H_2 molecule is split and the two H atoms are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

D

Base

$[Ir(CO)(Cl)(PPh_3)_3]$ + H_2 → $[Ir(CO)(Cl)(H)_2(PPh_3)_3]$

Operation-4: Reductive elimination of HCl

Base is added to the complex. It removes a proton from one of the H atoms. The H atom and Cl atom are eliminated as HCl. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

C

$[Ir(CO)(Cl)(H)_2(PPh_3)_3]$ + Base → $[Ir(CO)(PPh_3)_3]$ + HCl + Base

Operation-5: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-6: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_2(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(214)

Operation-7: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_2(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_2(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-8: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_2(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_3(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(215)

Operation-9: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_3(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_3(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-10: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_3(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_4(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(216)

Operation-11: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_4(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_4(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-12: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_4(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_5(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(217)

Operation-13: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_5(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_5(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-14: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_5(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_6(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(218)

Operation-15: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_6(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_6(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-16: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_6(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_7(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(219)

Operation-17: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_7(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_7(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-18: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_7(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_8(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(220)

Operation-19: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_8(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_8(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-20: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_8(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_9(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(221)

Operation-21: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_9(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_9(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-22: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_9(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{10}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(222)

Operation-23: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{10}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{10}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-24: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{10}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{11}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(223)

Operation-25: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{11}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{11}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-26: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{11}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{12}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(224)

Operation-27: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{12}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{12}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-28: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{12}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{13}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(225)

Operation-29: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{13}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{13}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-30: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{13}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{14}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(226)

Operation-31: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{14}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{14}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-32: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{14}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{15}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(227)

Operation-33: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{15}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{15}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-34: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{15}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{16}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(228)

Operation-35: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{16}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{16}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-36: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{16}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{17}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(229)

Operation-37: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{17}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{17}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-38: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{17}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{18}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(230)

Operation-39: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{18}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{18}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-40: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{18}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{19}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(231)

Operation-41: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{19}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{19}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-42: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{19}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{20}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(232)

Operation-43: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{20}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{20}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-44: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{20}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{21}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(233)

Operation-45: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{21}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{21}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-46: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{21}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{22}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(234)

Operation-47: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{22}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{22}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-48: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{22}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{23}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(235)

Operation-49: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{23}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{23}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-50: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{23}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{24}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(236)

Operation-51: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{24}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{24}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-52: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{24}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{25}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(237)

Operation-53: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{25}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{25}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-54: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{25}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{26}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(238)

Operation-55: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{26}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{26}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-56: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{26}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{27}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(239)

Operation-57: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{27}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{27}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-58: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{27}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{28}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(240)

Operation-59: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{28}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{28}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-60: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{28}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{29}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(241)

Operation-61: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{29}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{29}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-62: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{29}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{30}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(242)

Operation-63: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{30}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{30}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-64: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{30}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{31}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(243)

Operation-65: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{31}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{31}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-66: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{31}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{32}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(244)

Operation-67: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{32}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{32}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-68: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{32}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{33}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(245)

Operation-69: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{33}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{33}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-70: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{33}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{34}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(246)

Operation-71: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{34}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{34}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-72: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{34}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{35}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(247)

Operation-73: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{35}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{35}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-74: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{35}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{36}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(248)

Operation-75: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{36}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{36}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-76: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{36}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{37}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(249)

Operation-77: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{37}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{37}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-78: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{37}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{38}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(250)

Operation-79: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{38}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{38}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-80: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{38}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{39}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(251)

Operation-81: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{39}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{39}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-82: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{39}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{40}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(252)

Operation-83: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{40}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{40}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-84: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{40}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{41}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(253)

Operation-85: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{41}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{41}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-86: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{41}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{42}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(254)

Operation-87: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond is split and the CH$_3$ group and I atom are added to the metal. The oxidation state of Ir increases from +1 to +3. The coordination number increases from 4 to 6. The complex becomes octahedral.

B

$[Ir(CO)_{42}(PPh_3)_3]$ + CH_3I → $[Ir(CO)_{42}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$

Operation-88: Reductive elimination of CH_3COI

CO is added to the complex. The CH$_3$ group and I atom are eliminated as CH_3COI. The oxidation state of Ir decreases from +3 to +1. The coordination number decreases from 6 to 4. The complex becomes square planar.

A

$[Ir(CO)_{42}(I)(CH_3)(PPh_3)_3]$ + CO → $[Ir(CO)_{43}(PPh_3)_3]$ + CH_3COI

(255)

Operation-89: Oxidative addition of CH_3I

CH_3I is added to the complex. The C–I bond

d. 5-(3-hidroxi-4-fenoxibut-1-enil)-4-(6-(metil(hidroxifosforil))hex-2-enil)ciclopentan-1,3-diol, sal sódica (E10e): Una mezcla de E10d, 95% etanol, y 2,5M hidróxido sódico acuoso se agita en reflujo durante 3 horas. La mezcla de diluye con agua y se lava con acetato de etilo dos veces. Las lavadas combinadas se extraen con agua. Las fases acuosas combinadas se acidifican con 1M ácido clorhídrico acuoso y se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan (salmuera, Na_2SO_4) y se evaporan. El residuo se capta en metanol y se agita con Amberlite CG-50 forma Na^+) durante 15 minutos. La resina se elimina por filtración y el filtrado se concentra par proporcionar 5-(3-hidroxi-4-fenoxibut-1-enil)-4-(6-(metil(hidroxifosforil))hex-2-enil)ciclopentan-1,3-diol, sal sódica **(E10e)**.

Ejemplos 11-20

Los **Ejemplos 11-20** se preparan utilizando substancialmente el mismo procedimiento como se describe en el Ejemplo 10, sustituyendo los materiales de inicio 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 los rendimientos como sea apropiado. 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.

Para algunas estructuras, es ventajoso construir una prostaglandina completa utilizando medios conocidos y luego transportar la prostaglandina completada dentro del ácido fosfínico utilizando substancialmente el mismo medio como se describe en el

(c) [illegible]

(d) [illegible]

(e) [illegible]

(f) [illegible]

(g) [illegible]

(h) [illegible]

(i) [illegible]

(j) [illegible]

(k) [illegible]

(l) [illegible]

(m) [illegible]

(n) [illegible]

(o) [illegible]

(p) [illegible]

(q) [illegible]

(r) [illegible]

(s) [illegible]

(t) [illegible]

(u) [illegible]

(v) [illegible]

(w) [illegible]

(x) [illegible]

(y) [illegible]

(z) [illegible]

(aa) [illegible]

(bb) [illegible]

(cc) [illegible]

(dd) [illegible]

(ee) [illegible]

(ff) [illegible]

(gg) [illegible]

(hh) [illegible]

(ii) [illegible]

(jj) [illegible]

(kk) [illegible]

(ll) [illegible]

(mm) [illegible]

(nn) [illegible]

(oo) [illegible]

(pp) [illegible]

(qq) [illegible]

(rr) [illegible]

(ss) [illegible]

(tt) [illegible]

(uu) [illegible]

(vv) [illegible]

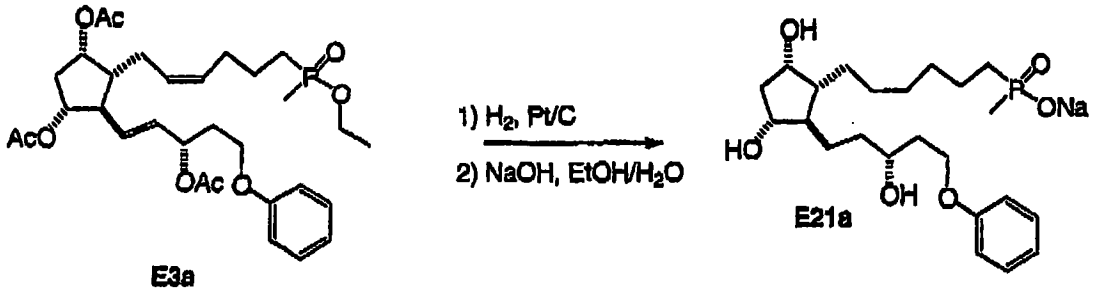
(ww) [illegible]

(xx) [illegible]

(yy) [illegible]

(zz) [illegible]

(metil(hidroxifosforil))-hexil)-ciclopentan-1,3-diol, Sal sódica;



E3a E21a

E3a se agita a temperatura ambiente en etanol en presencia de gas hidrógeno y Pd/C (5% en peso). La mezcla se filtra dos veces para eliminar el catalizador de PD7C y se diluye con una solución de NaOH en agua. Esto se lleva a reflujo hasta que el producto es evidente por cromatografía de cada delgada. La mezcla se diluye con agua y se lava con acetato de etilo (dos veces). Las lavadas combinadas se extraen con agua. Las fases acuosas combinadas se acidifican con 1M ácido clorhídrico acuoso y se extrae con acetato de etilo (cuatro veces). Los extractos combinados se secan (salmuera, Na_2SO_4) y se evaporan. El residuo se capta en metanol y se agita con Amberlite CG-50 (forma Na^+) durante 15 minutos. La resina de elimina mediante filtración y el filtrado se concentra para proporcionar la sal sódica de 5-(3-hidroxi-4-fenoxibutil)-4-(6-(metil(hidroxifosforil))hexil)-ciclopentan-1,3-diol, sal sódica **(E21a).**

Ejemplos 22-31

Los **Ejemplo 22-32** se preparan utilizando substancialmente el mismo procedimiento como se describe en el **Ejemplo 21**, sustituyendo los materiales de inicio apropiados. El técnico con experiencia puede cambiar la temperatura, presión, atmósfera, disolventes o el orden de las reacciones como sea apropiado.

Exemplo	R2	R3	R4	R5	R6
52	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
53	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	CH_2CH_3
54	CH_3	CH_3	CH_3	CH_2CH_3	CH_2CH_3
55	CH_3	CH_3	CH_2CH_3	CH_2CH_3	CH_2CH_3
56	CH_3	CH_2CH_3	CH_2CH_3	CH_2CH_3	CH_2CH_3
57	CH_2CH_3	CH_2CH_3	CH_2CH_3	CH_2CH_3	CH_2CH_3

Segundo as reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo consistindo de:

Composto de acordo com

A una solución del **Ejemplo 22** (1 equiv.) en THF se añade bromuro de orto-2-bromo-bencilo (0,9 equiv.) e hidróxido sódico. La mezcla se refluye hasta que se logra el consumo total del bromuro de bencilo, como se indica por TLC. La reacción se enfría rápidamente con solución de NH_4OAc y el producto se extrae con EtOAc. El disolvente se concentra bajo vacío, y el residuo se disuelve en etanol. Una solución de NaOH en agua se añade y la mezcla se lleva a reflujo. La mezcla se diluye con agua y se lava dos veces con acetato de etilo. Las lavadas combinadas se extraen con agua. Las fases acuosas combinadas se acidifican con 1M ácido clorhídrico acuoso y se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan (salmuera, Na_2SO_4) y se evaporan. Este material luego se disuelve en tolueno y se calienta hasta reflujo con hidruro de tri-n-butil estaño. La reacción se monitorea por TLC y cuando el material de inicio desaparece la reacción se enfría a temperatura ambiente y se elimina el disolvente. Los extractos orgánicos se combinan y se cromatografían y el producto grupo se agita de la noche a la mañana con hidroxilamina y acetato de sodio (1:9) en 1:1:3 p-dioxano: agua: metano. El residuo se capta en metanol y se agita con Amberlite CG-50 (forma Na^+) durante 15 minutos. La resina se elimina por filtración y el filtrado se concentra para proporcionar 3-hidroxi-4-fenoxibutil)-4-(6-(metil(hidroxifosforil))hexil)-1-oximil-ciclopentan-3-ol, Sal sódica **(32b)**.

Ejemplos 33-37

Los **Ejemplos 33-37** se preparan utilizando substancialmente el mismo procedimiento como el que se describe en el **Ejemplo 32**, sustituyendo los materiales de inicio apropiados. El técnico con

Example 88

Example 89

Example 90

Example 91

Example 92

Example 93

Example 94

Example 95

Example 96

Example 97

Example 98

Example 99

Example 100

Example 101

Example 102

Example 103

Example 104

Example 105

Example 106

Example 107

Example 108

Example 109

Example 110

Example 111

Example 112

Example 113

Example 114

Example 115

Example 116

Example 117

Example 118

Example 119

Example 120

Example 121

Example 122

Example 123

Example 124

Example 125

Example 126

Example 127

Example 128

Example 129

Example 130

Example 131

Example 132

Example 133

Example 134

Example 135

Example 136

Example 137

Example 138

Example 139

Example 140

Example 141

Example 142

Example 143

Example 144

Example 145

Example 146

Example 147

Example 148

Example 149

Example 150

Example 151

Example 152

Example 153

Example 154

Example 155

Example 156

Example 157

Example 158

Example 159

Example 160

Example 161

Example 162

Example 163

Example 164

Example 165

Example 166

Example 167

Example 168

Example 169

Example 170

Example 171

Example 172

Example 173

Example 174

Example 175

Example 176

Example 177

Example 178

Example 179

Example 180

Example 181

Example 182

Example 183

Example 184

Example 185

Example 186

Example 187

Example 188

Example 189

Example 190

Example 191

Example 192

Example 193

Example 194

Example 195

Example 196

Example 197

Example 198

Example 199

Example 200

Example 201

Example 202

Example 203

Example 204

Example 205

Example 206

Example 207

Example 208

Example 209

Example 210

Example 211

Example 212

Example 213

Example 214

Example 215

Example 216

Example 217

Example 218

Example 219

Example 220

Example 221

Example 222

Example 223

Example 224

Example 225

Example 226

Example 227

Example 228

Example 229

Example 230

Example 231

Example 232

Example 233

Example 234

Example 235

Example 236

Example 237

Example 238

Example 239

Example 240

Example 241

Example 242

Example 243

Example 244

Example 245

Example 246

Example 247

Example 248

Example 249

Example 250

Example 251

Example 252

Example 253

Example 254

Example 255

Example 256

Example 257

Example 258

Example 259

Example 260

Example 261

Example 262

Example 263

Example 264

Example 265

Example 266

Example 267

Example 268

Example 269

Example 270

Example 271

Example 272

Example 273

Example 274

Example 275

Example 276

Example 277

Example 278

Example 279

Example 280

Example 281

Example 282

Example 283

Example 284

Example 285

Example 286

Example 287

Example 288

Example 289

Example 290

Example 291

Example 292

Example 293

Example 294

Example 295

Example 296

Example 297

Example 298

Example 299

Example 300

Example 301

Example 302

Example 303

Example 304

Example 305

Example 306

Example 307

Example 308

Example 309

Example 310

Example 311

Example 312

Example 313

Example 314

Example 315

Example 316

Example 317

Example 318

Example 319

Example 320

Example 321

Example 322

Example 323

Example 324

Example 325

Example 326

Example 327

Example 328

Example 329

Example 330

Example 331

Example 332

Example 333

Example 334

Example 335

Example 336

Example 337

Example 338

Example 339

Example 340

Example 341

Example 342

Example 343

Example 344

Example 345

Example 346

Example 347

Example 348

Example 349

Example 350

Example 351

Example 352

Example 353

Example 354

Example 355

Example 356

Example 357

Example 358

Example 359

Example 360

Example 361

Example 362

Example 363

Example 364

Example 365

Example 366

Example 367

Example 368

Example 369

Example 370

Example 371

Example 372

Example 373

Example 374

Example 375

Example 376

Example 377

Example 378

Example 379

Example 380

Example 381

Example 382

Example 383

Example 384

Example 385

Example 386

Example 387

Example 388

Example 389

Example 390

Example 391

Example 392

Example 393

Example 394

Example 395

Example 396

Example 397

Example 398

Example 399

Example 400

Example 401

Example 402

Example 403

Example 404

Example 405

Example 406

Example 407

Example 408

Example 409

Example 410

Example 411

Example 412

Example 413

Example 414

Example 415

Example 416

Example 417

Example 418

Example 419

Example 420

Example 421

Example 422

Example 423

Example 424

Example 425

Example 426

Example 427

Example 428

Example 429

Example 430

Example 431

Example 432

Example 433

Example 434

Example 435

Example 436

Example 437

Example 438

Example 439

Example 440

Example 441

Example 442

Example 443

Example 444

Example 445

Example 446

Example 447

Example 448

Example 449

Example 450

Example 451

Example 452

Example 453

Example 454

Example 455

Example 456

Example 457

Example 458

Example 459

Example 460

Example 461

Example 462

Example 463

Example 464

Example 465

Example 466

Example 467

Example 468

Example 469

Example 470

Example 471

Example 472

Example 473

Example 474

Example 475

Example 476

Example 477

Example 478

Example 479

Example 480

Example 481

Example 482

Example 483

Example 484

Example 485

Example 486

Example 487

Example 488

Example 489

Example 490

Example 491

Example 492

Example 493

Example 494

Example 495

Example 496

Example 497

Example 498

Example 499

Example 500

Example 501

Example 502

Example 503

Example 504

Example 505

Example 506

Example 507

Example 508

Example 509

Example 510

Example 511

Example 512

Example 513

Example 514

Example 515

Example 516

Example 517

Example 518

Example 519

Example 520

Example 521

Example 522

Example 523

Example 524

Example 525

Example 526

Example 527

Example 528

Example 529

Example 530

Example 531

Example 532

Example 533

Example 534

Example 535

Example 536

Example 537

Example 538

Example 539

Example 540

Example 541

Example 542

Example 543

Example 544

Example 545

Example 546

Example 547

Example 548

Example 549

Example 550

Example 551

Example 552

Example 553

Example 554

Example 555

Example 556

Example 557

Example 558

Example 559

Example 560

Example 561

Example 562

Example 563

Example 564

Example 565

Example 566

Example 567

Example 568

Example 569

Example 570

Example 571

Example 572

Example 573

Example 574

Example 575

Example 576

Example 577

Example 578

Example 579

Example 580

Example 581

Example 582

Example 583

Example 584

Example 585

Example 586

Example 587

Example 588

Example 589

Example 590

Example 591

Example 592

Example 593

Example 594

Example 595

Example 596

Example 597

Example 598

Example 599

Example 600

Example 601

Example 602

Example 603

Example 604

Example 605

Example 606

Example 607

Example 608

Example 609

Example 610

Example 611

Example 612

Example 613

Example 614

Example 615

Example 616

Example 617

Example 618

Example 619

Example 620

Example 621

Example 622

Example 623

Example 624

Example 625

Example 626

Example 627

Example 628

Example 629

Example 630

Example 631

Example 632

Example 633

Example 634

Example 635

Example 636

Example 637

Example 638

Example 639

Example 640

Example 641

Example 642

Example 643

Example 644

Example 645

Example 646

Example 647

Example 648

Example 649

Example 650

Example 651

Example 652

Example 653

Example 654

Example 655

Example 656

Example 657

Example 658

Example 659

Example 660

Example 661

Example 662

Example 663

Example 664

Example 665

Example 666

Example 667

Example 668

Example 669

Example 670

Example 671

Example 672

Example 673

Example 674

Example 675

Example 676

Example 677

Example 678

Example 679

Example 680

Example 681

Example 682

Example 683

Example 684

Example 685

Example 686

Example 687

Example 688

Example 689

Example 690

Example 691

Example 692

Example 693

Example 694

Example 695

Example 696

Example 697

Example 698

Example 699

Example 700

Example 701

Example 702

Example 703

Example 704

Example 705

Example 706

Example 707

Example 708

Example 709

Example 710

Example 711

Example 712

Example 713

Example 714

Example 715

Example 716

Example 717

Example 718

Example 719

Example 720

Example 721

Example 722

Example 723

Example 724

Example 725

Example 726

Example 727

Example 728

Example 729

Example 730

Example 731

Example 732

Example 733

Example 734

Example 735

Example 736

Example 737

Example 738

Example 739

Example 740

Example 741

Example 742

Example 743

Example 744

Example 745

Example 746

Example 747

Example 748

Example 749

Example 750

Example 751

Example 752

Example 753

Example 754

Example 755

Example 756

Example 757

Example 758

Example 759

Example 760

Example 761

Example 762

Example 763

Example 764

Example 765

Example 766

Example 767

Example 768

Example 769

Example 770

Example 771

Example 772

Example 773

Example 774

Example 775

Example 776

Example 777

Example 778

Example 779

Example 780

Example 781

Example 782

Example 783

Example 784

Example 785

Example 786

Example 787

Example 788

Example 789

Example 790

Example 791

Example 792

Example 793

Example 794

Example 795

Example 796

Example 797

Example 798

Example 799

Example 800

Example 801

Example 802

Example 803

Example 804

Example 805

Example 806

Example 807

Example 808

Example 809

Example 810

Example 811

Example 812

Example 813

Example 814

Example 815

Example 816

Example 817

Example 818

Example 819

Example 820

Example 821

Example 822

Example 823

Example 824

Example 825

Example 826

Example 827

Example 828

Example 829

Example 830

Example 831

Example 832

Example 833

Example 834

Example 835

Example 836

Example 837

Example 838

Example 839

Example 840

Example 841

Example 842

Example 843

Example 844

Example 845

Example 846

Example 847

Example 848

Example 849

Example 850

Example 851

Example 852

Example 853

Example 854

Example 855

Example 856

Example 857

Example 858

Example 859

Example 860

Example 861

Example 862

Example 863

Example 864

Example 865

Example 866

Example 867

Example 868

Example 869

Example 870

Example 871

Example 872

Example 873

Example 874

Example 875

Example 876

Example 877

Example 878

Example 879

Example 880

Example 881

Example 882

Example 883

Example 884

Example 885

Example 886

Example 887

Example 888

Example 889

Example 890

Example 891

Example 892

Example 893

Example 894

Example 895

Example 896

Example 897

Example 898

Example 899

Example 900

Example 901

Example 902

Example 903

Example 904

Example 905

Example 906

Example 907

Example 908

Example 909

Example 910

Example 911

Example 912

Example 913

Example 914

Example 915

Example 916

Example 917

Example 918

Example 919

Example 920

Example 921

Example 922

Example 923

Example 924

Example 925

Example 926

Example 927

Example 928

Example 929

Example 930

Example 931

Example 932

Example 933

Example 934

Example 935

Example 936

Example 937

Example 938

Example 939

Example 940

Example 941

Example 942

Example 943

Example 944

Example 945

Example 946

Example 947

Example 948

Example 949

Example 950

Example 951

Example 952

Example 953

Example 954

Example 955

Example 956

Example 957

Example 958

Example 959

Example 960

Example 961

Example 962

Example 963

Example 964

Example 965

Example 966

Example 967

Example 968

Example 969

Example 970

Example 971

Example 972

Example 973

Example 974

Example 975

Example 976

Example 977

Example 978

Example 979

Example 980

Example 981

Example 982

Example 983

Example 984

Example 985

Example 986

Example 987

Example 988

Example 989

Example 990

Example 991

Example 992

Example 993

Example 994

Example 995

Example 996

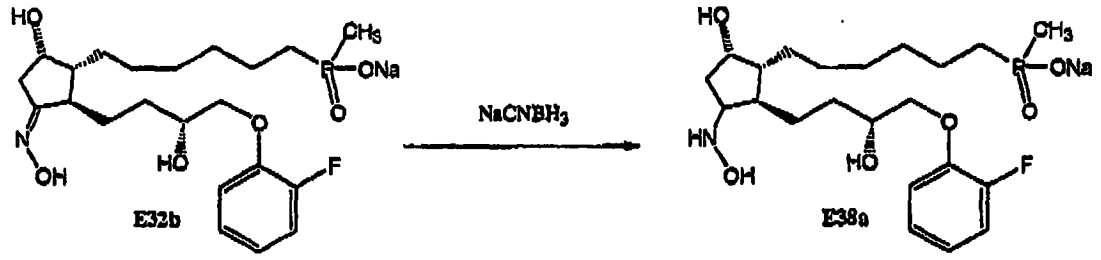
Example 997

Example 998

Example 999

Example 1000

(metil(hidroxifosforil))hexil)-4-(hidroxiamino)-ciclopentan-1-ol, Sal sódica (E38a):



El compuesto E32b se trata con cianoborohidruro de sodio en THF:ácido acético (1:1) y se agita durante 3 horas. La mezcla se enfría rápidamente con 0,1 N HCl y se lava dos veces con salmuera. La cada orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El aceite resultante se cromatografía (30% acetato de etilo en hexanos). Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran produciendo la hidroxilamina. La formación de sal se logra mediante métodos que se describen anteriormente, produciendo 3-(3-hidroxi-4-(2-fluofenoxi)butil)-2-(6-(metil(hidroxifosforil))hexil)-4-(hidroxiamino)-ciclopentan-1-ol, Sal sódica **(E38a)**.

Ejemplos 39-44

Los **Ejemplos 39-4** se preparan utilizando substancialmente el mismo procedimiento como el que se describe en el **Ejemplo 38**, sustituyendo los materiales de inicio 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 los rendimientos como sea apropiado. Todas estas modificaciones pueden ser realizadas fácilmente por el técnico con experiencia en la técnica de

Composé	Structure	Composé	Structure
1a		1b	
1c		1d	
1e		1f	
1g		1h	
1i		1j	
1k		1l	
1m		1n	
1o		1p	
1q		1r	
1s		1t	
1u		1v	
1w		1x	
1y		1z	
1aa		1ab	
1ac		1ad	
1ae		1af	
1ag		1ah	
1ai		1aj	
1ak		1al	
1am		1an	
1ao		1ap	
1aq		1ar	
1as		1at	
1au		1av	
1aw		1ax	
1ay		1az	
1ba		1bb	
1bc		1bd	
1be		1bf	
1bg		1bh	
1bi		1bj	
1bk		1bl	
1bm		1bn	
1bo		1bp	
1bq		1br	
1bs		1bt	
1bu		1bv	
1bw		1bx	
1by		1bz	
1ca		1cb	
1cc		1cd	
1ce		1cf	
1cg		1ch	
1ci		1cj	
1ck		1cl	
1cm		1cn	
1co		1cp	
1cq		1cr	
1cs		1ct	
1cu		1cv	
1cw		1cx	
1cy		1cz	
1da		1db	
1dc		1dd	
1de		1df	
1dg		1dh	
1di		1dj	
1dk		1dl	
1dm		1dn	
1do		1dp	
1dq		1dr	
1ds		1dt	
1du		1dv	
1dw		1dx	
1dy		1dz	
1ea		1eb	
1ec		1ed	
1ee		1ef	
1eg		1eh	
1ei		1ej	
1ek		1el	
1em		1en	
1eo		1ep	
1eq		1er	
1es		1et	
1eu		1ev	
1ew		1ex	
1ey		1ez	
1fa		1fb	
1fc		1fd	
1fe		1ff	
1fg		1fh	
1fi		1fj	
1fk		1fl	
1fm		1fn	
1fo		1fp	
1fq		1fr	
1fs		1ft	
1fu		1fv	
1fw		1fx	
1fy		1fz	
1ga		1gb	
1gc		1gd	
1ge		1gf	
1gg		1gh	
1gi		1gj	
1gk		1gl	
1gm		1gn	
1go		1gp	
1gq		1gr	
1gs		1gt	
1gu		1gv	
1gw		1gx	
1gy		1gz	
1ha		1hb	
1hc		1hd	
1he		1hf	
1hg		1hh	
1hi		1hj	
1hk		1hl	
1hm		1hn	
1ho		1hp	
1hq		1hr	
1hs		1ht	
1hu		1hv	
1hw		1hx	
1hy		1hz	
1ia		1ib	
1ic		1id	
1ie		1if	
1ig		1ih	
1ii		1ij	
1ik		1il	
1im		1in	
1io		1ip	
1iq		1ir	
1is		1it	
1iu		1iv	
1iw		1ix	
1iy		1iz	
1ja		1jb	
1jc		1jd	
1je		1jf	
1jg		1jh	
1ji		1jj	
1jk		1jl	
1jm		1jn	
1jo		1jp	
1jq		1jr	
1js		1jt	
1ju		1jv	
1jw		1jx	
1jy		1jz	
1ka		1kb	
1kc		1kd	
1ke		1kf	
1kg		1kh	
1ki		1kj	
1kk		1kl	
1km		1kn	
1ko		1kp	
1kq		1kr	
1ks		1kt	
1ku		1kv	
1kw		1kx	
1ky		1kz	
1la		1lb	
1lc		1ld	
1le		1lf	
1lg		1lh	
1li		1lj	
1lk		1ll	
1lm		1ln	
1lo		1lp	
1lq		1lr	
1ls		1lt	
1lu		1lv	
1lw		1lx	
1ly		1lz	
1ma		1mb	
1mc		1md	
1me		1mf	
1mg		1mh	
1mi		1mj	
1mk		1ml	
1mm		1mn	
1mo		1mp	
1mq		1mr	
1ms		1mt	
1mu		1mv	
1mw		1mx	
1my		1mz	
1na		1nb	
1nc		1nd	
1ne		1nf	
1ng		1nh	
1ni		1nj	
1nk		1nl	
1nm		1nn	
1no		1np	
1nq		1nr	
1ns		1nt	
1nu		1nv	
1nw		1nx	
1ny		1nz	
1oa		1ob	
1oc		1od	
1oe		1of	
1og		1oh	
1oi		1oj	
1ok		1ol	
1om		1on	
1oo		1op	
1oq		1or	
1os		1ot	
1ou		1ov	
1ow		1ox	
1oy		1oz	
1pa		1pb	
1pc		1pd	
1pe		1pf	
1pg		1ph	
1pi		1pj	
1pk		1pl	
1pm		1pn	
1po		1pp	
1pq		1pr	
1ps		1pt	
1pu		1pv	
1pw		1px	
1py		1pz	
1qa		1qb	
1qc		1qd	
1qe		1qf	
1qg		1qh	
1qi		1qj	
1qk		1ql	
1qm		1qn	
1qo		1qp	
1qq		1qr	
1qs		1qt	
1qu		1qv	
1qw		1qx	
1qy		1qz	
1ra		1rb	
1rc		1rd	
1re		1rf	
1rg		1rh	
1ri		1rj	
1rk		1rl	
1rm		1rn	
1ro		1rp	
1rq		1rr	
1rs		1rt	
1ru		1rv	
1rw		1rx	
1ry		1rz	
1sa		1sb	
1sc		1sd	
1se		1sf	
1sg		1sh	
1si		1sj	
1sk		1sl	
1sm		1sn	
1so		1sp	
1sq		1sr	
1ss		1st	
1su		1sv	
1sw		1sx	
1sy		1sz	
1ta		1tb	
1tc		1td	
1te		1tf	
1tg		1th	
1ti		1tj	
1tk		1tl	
1tm		1tn	
1to		1tp	
1tq		1tr	
1ts		1tt	
1tu		1tv	
1tw		1tx	
1ty		1tz	
1ua		1ub	
1uc		1ud	
1ue		1uf	
1ug		1uh	
1ui		1uj	
1uk		1ul	
1um		1un	
1uo		1up	
1uq		1ur	
1us		1ut	
1uu		1uv	
1uw		1ux	
1uy		1uz	
1va		1vb	
1vc		1vd	
1ve		1vf	
1vg		1vh	
1vi		1vj	
1vk		1vl	
1vm		1vn	
1vo		1vp	
1vq		1vr	
1vs		1vt	
1vu		1vv	
1vw		1vx	
1vy		1vz	
1wa		1wb	
1wc		1wd	
1we		1wf	
1wg		1wh	
1wi		1wj	
1wk		1wl	
1wm		1wn	
1wo		1wp	
1wq		1wr	
1ws		1wt	
1wu		1wv	
1ww		1wx	
1wy		1wz	
1xa		1xb	
1xc		1xd	
1xe		1xf	
1xg		1xh	
1xi		1xj	
1xk		1xl	
1xm		1xn	
1xo		1xp	
1xq		1xr	
1xs		1xt	
1xu		1xv	
1xw		1xx	
1xy		1xz	
1ya		1yb	
1yc		1yd	
1ye		1yf	
1yg		1yh	
1yi		1yj	
1yk		1yl	
1ym		1yn	
1yo		1yp	
1yq		1yr	
1ys		1yt	
1yu		1yv	
1yw		1yx	
1yy		1yz	
1za		1zb	
1zc		1zd	
1ze		1zf	
1zg		1zh	
1zi		1zj	
1zk		1zl	
1zm		1zn	
1zo		1zp	
1zq		1zr	
1zs		1zt	
1zu		1zv	
1zw		1zx	
1zy		1zz	

compuesto suficiente para inducir significativamente una modificación positiva en la condición a ser tratada, pero suficientemente baja para evitar serios efectos secundarios (en una relación razonable de ventajas/riesgos), dentro del alcance de la práctica médica razonable. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto variará con la condición particular siendo tratada, la edad y condiciones física del paciente siendo tratado, la severidad de la condición, la duración del tratamiento, la naturaleza de terapia concurrente, el portador farmacéuticamente aceptable particular utilizado, y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del médico presente.

Además del compuesto, las composiciones de la presente invención contienen un portador farmacéuticamente aceptable. El término "portador farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente invención, significa uno o más diluentes de carga sólidos o líquidos o sustancias de encapsular que son adecuados para ser administrados a un sujeto. El término "compatible", como se utiliza en la presente invención, significa que los componentes de la composición son capaces de ser mezclados con el compuesto, y uno con otro, de manera que no existe una interacción que reduzca substancialmente la eficacia farmacéutica de la composición bajo condiciones ordinarias de uso. Por supuesto, el portador farmacéuticamente aceptable debe ser de pureza suficientemente alta y toxicidad suficientemente baja para hacerlo adecuado para ser administrado al sujeto que está siendo tratado.

Algunos ejemplos de substancias que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables o componentes de estos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sucrosa; almidones,

tales como 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 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; estabilizantes, antioxidantes; preservativos; agua libre de pirógeno; salina isotónica; y soluciones de fosfato para el ajuste del pH.

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 invención se pueden administrar de manera sistémica. Las vías 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 oseos y trastornos oculares.

Se cree que los compuestos presente invención son útiles para aumentar el volumen óseo y el número trabecular a través de la formación de nuevos trabeculares, aumentando la masa ósea mientras mantiene una rapidez normalizada de renovación ósea, 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.

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

La escala de dosificación del compuesto para la administración sistémica es de 0,01 a 1000 µg/kg de peso corporal, aproximadamente, preferiblemente de 0,1 a 100 µg/kg de peso corporal, aproximada-mente, más preferiblemente de 1 a 50 µg/kg de pero 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 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 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.

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 el glaucoma es tópicamente.

Ejemplos de Composiciones y Métodos

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran las composiciones y métodos de la presente invención. Los siguientes ejemplos de composiciones y métodos no limitan la invención, pero proveen una guía al técnico con experiencia 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 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

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

Ingredientes	Cantidad (mg por tableta)
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 adolece de osteoporosis.

Ejemplo B

Composiciones farmacéuticas en forma líquida se preparan

Cuando se realiza un estudio de mercado se debe tener en cuenta que el mercado es dinámico, es decir, que cambia constantemente. Por ejemplo, los gustos de los consumidores, la competencia, la economía, la política, la tecnología, etc., son factores que pueden afectar el mercado de un producto o servicio.

Por esta razón, es importante que el estudio de mercado se actualice periódicamente para que refleje la realidad del mercado en el momento en que se va a lanzar el producto o servicio.

Además, el estudio de mercado debe ser objetivo y basarse en datos reales y confiables. No debe estar influenciado por los deseos o expectativas del emprendedor.

Por último, el estudio de mercado debe ser realizado por personas con conocimientos y experiencia en el tema. Si no se cuenta con estos conocimientos, es recomendable contratar a un profesional o una empresa especializada.

Ejercicio 1

Escribe el nombre de los siguientes compuestos:

a) CaO _____

b) Cu_2O _____

c) Ag_2O _____

d) Au_2O_3 _____

e) Fe_2O_3 _____

f) Cl_2O_7 _____

g) SO_3 _____

h) N_2O_5 _____

i) Br_2O _____

j) CO_2 _____

k) Mn_2O_7 _____

l) Cr_2O_3 _____

m) Pb_2O_3 _____

n) Ni_2O_3 _____

o) Co_2O_3 _____

p) Hg_2O _____

q) Pt_2O_3 _____

r) Ti_2O_3 _____

s) Sn_2O_3 _____

t) Pd_2O_3 _____

u) Rh_2O_3 _____

v) Ir_2O_3 _____

w) Ga_2O_3 _____

x) Tl_2O_3 _____

y) Sb_2O_3 _____

z) Bi_2O_3 _____

Ejercicio 2

Escribe la fórmula de los siguientes compuestos:

a) Óxido de calcio _____

b) Óxido de cobre (I) _____

c) Óxido de plata _____

d) Óxido de oro (III) _____

e) Óxido de hierro (III) _____

f) Heptóxido de dicloro _____

g) Trióxido de azufre _____

h) Pentóxido de dinitrógeno _____

i) Monóxido de dibromo _____

j) Dióxido de carbono _____

k) Heptóxido de dimanganeso _____

l) Trióxido de dicromo _____

m) Trióxido de plomo _____

n) Trióxido de níquel _____

o) Trióxido de cobalto _____

p) Óxido de mercurio (I) _____

q) Trióxido de platino _____

r) Trióxido de titanio _____

s) Trióxido de estaño _____

t) Trióxido de paladio _____

u) Trióxido de rodio _____

v) Trióxido de iridio _____

w) Trióxido de galio _____

x) Trióxido de talio _____

y) Trióxido de antimonio _____

z) Trióxido de bismuto _____

Ejercicio 3

Escribe el nombre de los siguientes compuestos:

a) Na_2O _____

b) Ag_2O _____

c) Au_2O _____

d) Cu_2O _____

e) Hg_2O _____

f) Cl_2O _____

g) Br_2O _____

h) I_2O_5 _____

i) N_2O_3 _____

j) SO_2 _____

k) Mn_2O_3 _____

l) Cr_2O_3 _____

m) PbO_2 _____

n) NiO _____

o) CoO _____

p) HgO _____

q) PtO_2 _____

r) TiO_2 _____

s) SnO_2 _____

t) PdO _____

u) RhO_2 _____

v) IrO_2 _____

w) GaO _____

x) TlO _____

y) Sb_2O_5 _____

z) BiO _____

Ejercicio 4

Escribe la fórmula de los siguientes compuestos:

a) Óxido de sodio _____

b) Óxido de plata _____

c) Óxido de oro (I) _____

d) Óxido de cobre (I) _____

e) Óxido de mercurio (I) _____

f) Monóxido de dicloro _____

g) Monóxido de dibromo _____

h) Pentóxido de diyodo _____

i) Trióxido de dinitrógeno _____

j) Dióxido de azufre _____

k) Trióxido de dimanganeso _____

l) Trióxido de dicromo _____

m) Dióxido de plomo _____

n) Óxido de níquel _____

o) Óxido de cobalto _____

p) Óxido de mercurio _____

q) Dióxido de platino _____

r) Dióxido de titanio _____

s) Dióxido de estaño _____

t) Óxido de paladio _____

u) Dióxido de rodio _____

v) Dióxido de iridio _____

w) Óxido de galio _____

x) Óxido de talio _____

y) Pentóxido de diantimonio _____

z) Óxido de bismuto _____

(I)

en la que

R_1 representa un grupo alquilo C$_1$-C$_6$, alcoxi C$_1$-C$_6$, alquiltio C$_1$-C$_6$, alquilsulfinilo C$_1$-C$_6$, alquilsulfonilo C$_1$-C$_6$, alquilamino C$_1$-C$_6$, dialquilamino C$_1$-C$_6$, cicloalquilo C$_3$-C$_6$, cicloalquiloxi C$_3$-C$_6$, cicloalquiltio C$_3$-C$_6$, cicloalquilsulfinilo C$_3$-C$_6$, cicloalquilsulfonilo C$_3$-C$_6$, cicloalquilamino C$_3$-C$_6$, alquenilo C$_2$-C$_6$, alquenoxi C$_2$-C$_6$, alquenilamino C$_2$-C$_6$, alquinilo C$_2$-C$_6$, alquinoxi C$_2$-C$_6$, alquinilamino C$_2$-C$_6$, fenilo, fenoxi, feniltio, fenilamino, heterociclilo, heterociclilamino, heterociclilo C$_1$-C$_6$, heterociclilamino C$_1$-C$_6$, heterociclilo C$_1$-C$_6$ alquilo C$_1$-C$_6$, heterociclilamino C$_1$-C$_6$ alquilo C$_1$-C$_6$, heterociclilo C$_1$-C$_6$ alcoxi C$_1$-C$_6$, heterociclilamino C$_1$-C$_6$ alcoxi C$_1$-C$_6$, heterociclilo C$_1$-C$_6$ alquiltio C$_1$-C$_6$, heterociclilamino C$_1$-C$_6$ alquiltio C$_1$-C$_6$, heterociclilo C$_1$-C$_6$ alquilsulfinilo C$_1$-C$_6$, heterociclilamino C$_1$-C$_6$ alquilsulfinilo C$_1$-C$_6$, heterociclilo C$_1$-C$_6$ alquilsulfonilo C$_1$-C$_6$, heterociclilamino C$_1$-C$_6$ alquilsulfonilo C$_1$-C$_6$, heterociclilo C$_1$-C$_6$ alquilamino C$_1$-C$_6$, heterociclilamino C$_1$-C$_6$ alquilamino C$_1$-C$_6$, heterociclilo C$_1$-C$_6$ dialquilamino C$_1$-C$_6$, heterociclilamino C$_1$-C$_6$ dialquilamino C$_1$-C$_6$, heterociclilo C$_1$-C$_6$ alquenilo C$_2$-C$_6$, heterociclilamino C$_1$-C$_6$ alquenilo C$_2$-C$_6$, heterociclilo C$_1$-C$_6$ alquenoxi C$_2$-C$_6$, heterociclilamino C$_1$-C$_6$ alquenoxi C$_2$-C$_6$, heterociclilo C$_1$-C$_6$ alquenilamino C$_2$-C$_6$, heterociclilamino C$_1$-C$_6$ alquenilamino C$_2$-C$_6$, heterociclilo C$_1$-C$_6$ alquinilo C$_2$-C$_6$, heterociclilamino C$_1$-C$_6$ alquinilo C$_2$-C$_6$, heterociclilo C$_1$-C$_6$ alquinoxi C$_2$-C$_6$, heterociclilamino C$_1$-C$_6$ alquinoxi C$_2$-C$_6$, heterociclilo C$_1$-C$_6$ alquinilamino C$_2$-C$_6$, heterociclilamino C$_1$-C$_6$ alquinilamino C$_2$-C$_6$, fenilo C$_1$-C$_6$ alquilo C$_1$-C$_6$, fenoxi C$_1$-C$_6$ alquilo C$_1$-C$_6$, feniltio C$_1$-C$_6$ alquilo C$_1$-C$_6$, fenilamino C$_1$-C$_6$ alquilo C$_1$-C$_6$, fenilo C$_1$-C$_6$ alcoxi C$_1$-C$_6$, fenoxi C$_1$-C$_6$ alcoxi C$_1$-C$_6$, feniltio C$_1$-C$_6$ alcoxi C$_1$-C$_6$, fenilamino C$_1$-C$_6$ alcoxi C$_1$-C$_6$, fenilo C$_1$-C$_6$ alquiltio C$_1$-C$_6$, fenoxi C$_1$-C$_6$ alquiltio C$_1$-C$_6$, feniltio C$_1$-C$_6$ alquiltio C$_1$-C$_6$, fenilamino C$_1$-C$_6$ alquiltio C$_1$-C$_6$, fenilo C$_1$-C$_6$ alquilsulfinilo C$_1$-C$_6$, fenoxi C$_1$-C$_6$ alquilsulfinilo C$_1$-C$_6$, feniltio C$_1$-C$_6$ alquilsulfinilo C$_1$-C$_6$, fenilamino C$_1$-C$_6$ alquilsulfinilo C$_1$-C$_6$, fenilo C$_1$-C$_6$ alquilsulfonilo C$_1$-C$_6$, fenoxi C$_1$-C$_6$ alquilsulfonilo C$_1$-C$_6$, feniltio C$_1$-C$_6$ alquilsulfonilo C$_1$-C$_6$, fenilamino C$_1$-C$_6$ alquilsulfonilo C$_1$-C$_6$, fenilo C$_1$-C$_6$ alquilamino C$_1$-C$_6$, fenoxi C$_1$-C$_6$ alquilamino C$_1$-C$_6$, feniltio C$_1$-C$_6$ alquilamino C$_1$-C$_6$, fenilamino C$_1$-C$_6$ alquilamino C$_1$-C$_6$, fenilo C$_1$-C$_6$ dialquilamino C$_1$-C$_6$, fenoxi C$_1$-C$_6$ dialquilamino C$_1$-C$_6$, feniltio C$_1$-C$_6$ dialquilamino C$_1$-C$_6$, fenilamino C$_1$-C$_6$ dialquilamino C$_1$-C$_6$, fenilo C$_1$-C$_6$ alquenilo C$_2$-C$_6$, fenoxi C$_1$-C$_6$ alquenilo C$_2$-C$_6$, feniltio C$_1$-C$_6$ alquenilo C$_2$-C$_6$, fenilamino C$_1$-C$_6$ alquenilo C$_2$-C$_6$, fenilo C$_1$-C$_6$ alquenoxi C$_2$-C$_6$, fenoxi C$_1$-C$_6$ alquenoxi C$_2$-C$_6$, feniltio C$_1$-C$_6$ alquenoxi C$_2$-C$_6$, fenilamino C$_1$-C$_6$ alquenoxi C$_2$-C$_6$, fenilo C$_1$-C$_6$ alquenilamino C$_2$-C$_6$, fenoxi C$_1$-C$_6$ alquenilamino C$_2$-C$_6$, feniltio C$_1$-C$_6$ alquenilamino C$_2$-C$_6$, fenilamino C$_1$-C$_6$ alquenilamino C$_2$-C$_6$, fenilo C$_1$-C$_6$ alquinilo C$_2$-C$_6$, fenoxi C$_1$-C$_6$ alquinilo C$_2$-C$_6$, feniltio C$_1$-C$_6$ alquinilo C$_2$-C$_6$, fenilamino C$_1$-C$_6$ alquinilo C$_2$-C$_6$, fenilo C$_1$-C$_6$ alquinoxi C$_2$-C$_6$, fenoxi C$_1$-C$_6$ alquinoxi C$_2$-C$_6$, feniltio C$_1$-C$_6$ alquinoxi C$_2$-C$_6$, fenilamino C$_1$-C$_6$ alquinoxi C$_2$-C$_6$, fenilo C$_1$-C$_6$ alquinilamino C$_2$-C$_6$, fenoxi C$_1$-C$_6$ alquinilamino C$_2$-C$_6$, feniltio C$_1$-C$_6$ alquinilamino C$_2$-C$_6$, fenilamino C$_1$-C$_6$ alquinilamino C$_2$-C$_6$, heterociclilo, heterociclilamino

X es O o S;

Y es O, S o NH;

V es alquilo C_4 o heteroalquilo M_4;

a es un enlace individual, enlace *doble cis*, o enlace doble *trans*,

b es un enlace individual, enlace doble trans, o enlace triple;

cuando a es un enlace individual, W es OH o $N(R_3)(OR_4)$; en donde R_3 se selecciona de H, alquilo inferior, o heteroalquilo inferior; en donde el alquilo inferior antes mencionado es no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes aproximadamente que se seleccionan del grupo que consiste de: hidroxilo, halo, tiol, y nitrilo; y en donde el heteroalquilo inferior antes mencionado es no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes aproximadamente que se seleccionan del grupo que consiste de: hidroxilo, halo, tiol, y nitrilo; y R_4 es H, alquilo inferior, o heteroalquilo inferior;

cuando a es un enlace doble *cis* o enlace doble *trans*, W es $N(OR_4)$; en donde R_4 es como se define anteriormente;

Z es alquilo C_1, heteroalquilo M_1, alquilo-G' C_m, heteroalquilo-G' M_n, alquilo-G" C_p, o heteroalquilo-G" M_q; en donde 1 es un número entero de 3 a 7, aproximadamente; m es un número entero de 0 a 5 aproximadamente; n es un número entero de 2 a 5, aproximadamente; p es un número entero de 0 a 3 aproximadamente; q es 2 o 3; G' es anillo alifático carbocíclico monocíclico, anillo alifático heterocíclico monocíclico, anillo aromático monocíclico o anillo heteroaromático monocíclico; G"

es un anillo alifático carbocíclico bicíclico, anillo alifático heterocíclico bicíclico, anillo aromático bicíclico o anillo heteroaromático bicíclico; y

Cualquier sal farmacéuticamente aceptable, o amida, éster, o imida biohidrolizable de esta.

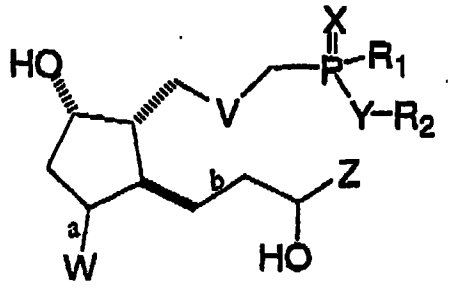
2. Un compuesto según la Reivindicación 1 en donde R_1 es metilo o etilo y R_2 es H o alquilo inferior.

3. Un compuesto según la Reivindicación 2 en donde X es O, Y es O o NH, y V es alquilo C_4.

4. Un compuesto según la Reivindicación 3 en donde Z es alquilo-G' C_m o heteroalquilo-G' M_n y la G' antes mencionada es anillo aromático monocíclico o anillo heteroaromático monocíclico.

5. Un compuesto según la Reivindicación 3 en donde Z es alquilo-G" C_p o heteroalquilo-G" M_q y la G" antes mencionada es anillo aromático bicíclico o anillo heteroaromático bicíclico.

6. Un método de tratar un humano u otro sujeto animal que tiene un trastorno óseo, el método antes mencionado comprende administrar al sujeto antes mencionado un compuesto según la estructura:



en donde

R_1 es H o alquilo inferior;

R_2 es H, alquilo, heteroalquilo, anillo alifático carbocíclico,,

anillo alifático heterocíclico, anillo aromático, o anillo heteroaromático;

X es O o S;

Y es O, S o NH;

V es alquilo C_4 o heteroalquilo M_4;

a es un enlace individual, enlace *doble cis*, o enlace doble *trans*,

b es un enlace individual, enlace doble trans, o enlace triple;

cuando a es un enlace individual, W es OH o $N(R_3)(OR_4)$; en donde R_3 se selecciona de H, alquilo inferior, o heteroalquilo inferior; en donde el alquilo inferior antes mencionado es no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes aproximadamente que se seleccionan del grupo que consiste de: hidroxilo, halo, tiol, y nitrilo; y en donde el heteroalquilo inferior antes mencionado es no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes aproximada-mente que se seleccionan del grupo que consiste de: hidroxilo, halo, tiol, y nitrilo; y R_4 es H, alquilo inferior, o heteroalquilo inferior;

cuando a es un enlace doble *cis* o enlace doble *trans*, W es $N(OR_4)$; en donde R_4 es como se define anteriormente;

Z es alquilo C_1, heteroalquilo M_1, alquilo-G' C_m, heteroalquilo-G' M_n, alquilo-G" C_p, o heteroalquilo-G" M_q; en donde 1 es un número entero de 3 a 7, aproximadamente; m es un número entero de 0 a 5 aproximadamente; n es un número entero de 2 a 5, aproximada-mente; p es un número entero de 0 a 3 aproximadamente; q es 2 o 3; G' es anillo alifático carbocíclico

monocíclico, anillo alifático heterocíclico monocíclico, anillo aromático monocíclico o anillo heteroaromático monocíclico; G" es un anillo alifático carboxíclico bicíclico, anillo alifático heterocíclico bicíclico, anillo aromático bicíclico o anillo heteroaromático bicíclico; y

cualquier sal farmacéticamente aceptable, o amida, éster, o imida biohidrolizable de esta.

7. El método de la Reivindicación 6 en donde el trastorno óseo antes mencionado es osteoporosis.

8. El método de la Reivindicación 7 en donde el trastorno óseo antes mencionado es osteoporosis postmenopáusico.

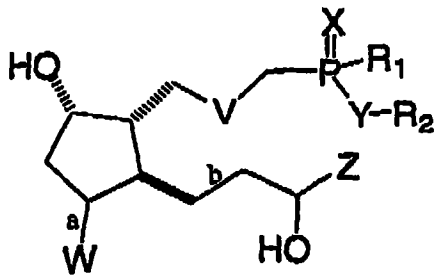
9. El método de la Reivindicación 7 en donde el trastorno óseo antes mencionado es osteoporosis inducido por cortocosteroide.

10. El método de la Reivindicación 6 en donde el trastorno óseo antes mencionado es osteopenia.

11. El método de la Reivindicación 6 en donde el trastorno óseo antes mencionado es una fractura ósea.

12. El método de la Reivindicación 6 en donde el compuesto antes mencionado se administra oralmente.

13. Un método de tratar glaucoma, el método antes mencionado comprende administrar a un humano u otro animal una cantidad segura y eficaz de un compuesto según la estructura:



en donde

R_1 es H o alquilo inferior;

R_2 es H, alquilo, heteroalquilo, anillo alifático carbocíclico, anillo alifático heterocíclico, anillo aromático, o anillo heteroaromático;

X es O o S;

Y es O, S o NH;

V es alquilo C_4 o heteroalquilo M_4;

a es un enlace individual, enlace *doble cis*, o enlace doble *trans*,

b es un enlace individual, enlace doble trans, o enlace triple;

cuando a es un enlace individual, W es OH o $N(R_3)(OR_4)$; en donde R_3 se selecciona de H, alquilo inferior, o heteroalquilo inferior; en donde el alquilo inferior antes mencionado es no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes aproximadamente que se seleccionan del grupo que consiste de: hidroxilo, halo, tiol, y nitrilo; y en donde el heteroalquilo inferior antes mencionado es no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes aproximadamente que se seleccionan del grupo que consiste de: hidroxilo, halo, tiol, y nitrilo; y R_4 es H, alquilo inferior, o heteroalquilo inferior;

cuando a es un enlace doble *cis* o enlace doble *trans*, W es $N(OR_4)$; en donde R_4 es como se define anteriormente;

Z es alquilo C_1, heteroalquilo M_1, alquilo-G' C_m, heteroalquilo-G' M_n, alquilo-G" C_p, o heteroalquilo-G" M_q; en donde 1 es un número entero de 3 a 7, aproximadamente; m es un número

entero de 0 a 5 aproximadamente; n es un número entero de 2 a 5, aproximadamente; p es un número entero de 0 a 3 aproximadamente; q es 2 o 3; G' es anillo alifático carbocíclico monocíclico, anillo alifático heterocíclico monocíclico, anillo aromático monocíclico o anillo heteroaromático monocíclico; G" es un anillo alifático carboxíclico bicíclico, anillo alifático heterocíclico bicíclico, anillo aromático bicíclico o anillo heteroaromático bicíclico; y

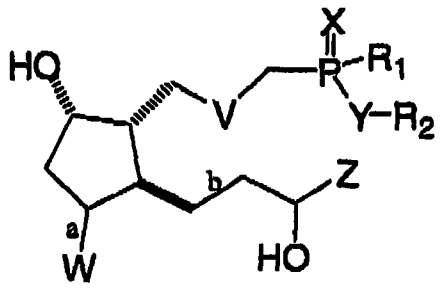
cualquier sal farmacéuticamente aceptable, o amida, éster, o imida biohidrolizable de esta.

14. El método de la Reivindicación 13 en donde el compuesto antes mencionado se administra tópicamente.

NUEVOS ANÁLOGOS DE 2-DECARBOXI-2-FOSFÍNICO PROSTAGLANDINA F

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención provee nuevos análogos de la Prostaglandina F. En particular, la presente invención está dirigida a compuestos que tienen una estructura según la siguiente fórmula:



en donde R_1, R_2, X, Y, V, a, b, W, y Z se definen más adelante.

Esta invención también incluye isómeros ópticos, diastereómeros y enantiómeros de la fórmula antes mencionada, y

[redacted]

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

(21) No. SOLICITUD:

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN:

(30) PRIORIDAD: SÍ

(31) No. DE SOLICITUD: 60/147132

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: Agosto 4, 1999

(33) PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

(51) INT. CL.: C07C 405/00

(71) SOLICITANTE: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY domiciliada en Cincinnati, Ohio, U.S.A.

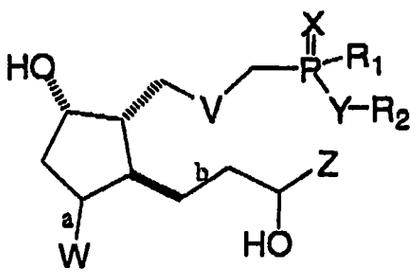
(72) INVENTORES: MITCHELL ANTHONY DELONG (West Chester, Ohio, E.U.A.); JOHN AUGUST WOS (Cincinnati, Ohio, E.U.A.); BISWANATH DE (Cincinnati, Ohio, E. U.A.); FRANK HALLOCK EBETINO (Cincinnati, Ohio, E.U.A.).

(74) APODERADO: IGNACIO ESCOBAR URIBE

(54) TÍTULO: **NUEVOS ANÁLOGOS DE 2-DE ARBOXI-2-FOSFÍNICO PROSTAGLANDINA F.**

(57) RESUMEN:

La presente invención se relaciona con nuevos análogos de la Prostaglandina F.
En particular, la presente invención está dirigida a compuestos que tienen una estructura según la siguiente fórmula:



Esta invención también incluye isómeros ópticos, diastereómeros y enantiómeros de la fórmula antes mencionada, y las sales farmacéuticamente aceptables, amidas, ésteres, e imidas biohidrolizables de éstos. Igualmente, se relaciona con composiciones que comprenden dichos compuestos y los procedimientos para la aplicación de dichos compuestos o composiciones y especialmente en el tratamiento de enfermedades tales como trastornos óseos y glaucoma.

(12) PATENTSCHRIFT (11) CH 688 008 A5

(51) Int. Cl.⁵: C 07 D 307/20
A 61 K 31/34

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(21) Gesuchsnummer: 1999/94
(22) Anmeldungsdatum: 04.01.1994
(24) Patent erteilt: 15.10.1996
(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.10.1996

(73) Inhaber:
Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., Cincinnati/OH (US)

(74) Vertreter:
Isler & Pedrazzini AG, Zürich

(54) Bezeichnung:
Substituierte Tetrahydrofuran-Derivate

(57) Zusammenfassung:

Substituierte Tetrahydrofuran-Derivate der Formel I, worin R¹ Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Niederalkylthio, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Niederalkylsulfonamido, Niederalkylcarbonamido, Niederalkylcarbonyl, Niederalkylcarbonyloxy, Niederalkylcarbonylthio, Niederalkylcarbonylamino, Niederalkylcarbonylsulfonamido, Niederalkylcarbonylsulfinyl, Niederalkylcarbonylsulfonyl

Name

Address

Telephone

Email

Please tick the box that applies to you:

- [ ] I am a resident of Ashford
- [ ] I am a resident of Kent
- [ ] I am a visitor to Ashford
- [ ] I am a visitor to Kent
- [ ] I am a business owner in Ashford
- [ ] I am a business owner in Kent
- [ ] I am a student in Ashford
- [ ] I am a student in Kent
- [ ] I am a member of a community group in Ashford
- [ ] I am a member of a community group in Kent
- [ ] I am a member of a sports club in Ashford
- [ ] I am a member of a sports club in Kent
- [ ] I am a member of a cultural group in Ashford
- [ ] I am a member of a cultural group in Kent
- [ ] I am a member of a religious group in Ashford
- [ ] I am a member of a religious group in Kent
- [ ] I am a member of a political group in Ashford
- [ ] I am a member of a political group in Kent
- [ ] I am a member of a trade union in Ashford
- [ ] I am a member of a trade union in Kent
- [ ] I am a member of a professional group in Ashford
- [ ] I am a member of a professional group in Kent
- [ ] I am a member of a charity in Ashford
- [ ] I am a member of a charity in Kent
- [ ] I am a member of a volunteer group in Ashford
- [ ] I am a member of a volunteer group in Kent
- [ ] I am a member of a social group in Ashford
- [ ] I am a member of a social group in Kent
- [ ] I am a member of a hobby group in Ashford
- [ ] I am a member of a hobby group in Kent
- [ ] I am a member of a support group in Ashford
- [ ] I am a member of a support group in Kent
- [ ] I am a member of a self-help group in Ashford
- [ ] I am a member of a self-help group in Kent
- [ ] I am a member of a mutual aid group in Ashford
- [ ] I am a member of a mutual aid group in Kent
- [ ] I am a member of a neighbourhood watch group in Ashford
- [ ] I am a member of a neighbourhood watch group in Kent
- [ ] I am a member of a residents' association in Ashford
- [ ] I am a member of a residents' association in Kent
- [ ] I am a member of a tenants' association in Ashford
- [ ] I am a member of a tenants' association in Kent
- [ ] I am a member of a leaseholders' association in Ashford
- [ ] I am a member of a leaseholders' association in Kent
- [ ] I am a member of a housing co-operative in Ashford
- [ ] I am a member of a housing co-operative in Kent
- [ ] I am a member of a community land trust in Ashford
- [ ] I am a member of a community land trust in Kent
- [ ] I am a member of a community interest company in Ashford
- [ ] I am a member of a community interest company in Kent
- [ ] I am a member of a social enterprise in Ashford
- [ ] I am a member of a social enterprise in Kent
- [ ] I am a member of a co-operative in Ashford
- [ ] I am a member of a co-operative in Kent
- [ ] I am a member of a mutual in Ashford
- [ ] I am a member of a mutual in Kent
- [ ] I am a member of a friendly society in Ashford
- [ ] I am a member of a friendly society in Kent
- [ ] I am a member of a credit union in Ashford
- [ ] I am a member of a credit union in Kent
- [ ] I am a member of a building society in Ashford
- [ ] I am a member of a building society in Kent
- [ ] I am a member of a pension scheme in Ashford
- [ ] I am a member of a pension scheme in Kent
- [ ] I am a member of a trade union in Ashford
- [ ] I am a member of a trade union in Kent
- [ ] I am a member of a professional group in Ashford
- [ ] I am a member of a professional group in Kent
- [ ] I am a member of a charity in Ashford
- [ ] I am a member of a charity in Kent
- [ ] I am a member of a volunteer group in Ashford
- [ ] I am a member of a volunteer group in Kent
- [ ] I am a member of a social group in Ashford
- [ ] I am a member of a social group in Kent
- [ ] I am a member of a hobby group in Ashford
- [ ] I am a member of a hobby group in Kent
- [ ] I am a member of a support group in Ashford
- [ ] I am a member of a support group in Kent
- [ ] I am a member of a self-help group in Ashford
- [ ] I am a member of a self-help group in Kent
- [ ] I am a member of a mutual aid group in Ashford
- [ ] I am a member of a mutual aid group in Kent
- [ ] I am a member of a neighbourhood watch group in Ashford
- [ ] I am a member of a neighbourhood watch group in Kent
- [ ] I am a member of a residents' association in Ashford
- [ ] I am a member of a residents' association in Kent
- [ ] I am a member of a tenants' association in Ashford
- [ ] I am a member of a tenants' association in Kent
- [ ] I am a member of a leaseholders' association in Ashford
- [ ] I am a member of a leaseholders' association in Kent
- [ ] I am a member of a housing co-operative in Ashford
- [ ] I am a member of a housing co-operative in Kent
- [ ] I am a member of a community land trust in Ashford
- [ ] I am a member of a community land trust in Kent
- [ ] I am a member of a community interest company in Ashford
- [ ] I am a member of a community interest company in Kent
- [ ] I am a member of a social enterprise in Ashford
- [ ] I am a member of a social enterprise in Kent
- [ ] I am a member of a co-operative in Ashford
- [ ] I am a member of a co-operative in Kent
- [ ] I am a member of a mutual in Ashford
- [ ] I am a member of a mutual in Kent
- [ ] I am a member of a friendly society in Ashford
- [ ] I am a member of a friendly society in Kent
- [ ] I am a member of a credit union in Ashford
- [ ] I am a member of a credit union in Kent
- [ ] I am a member of a building society in Ashford
- [ ] I am a member of a building society in Kent
- [ ] I am a member of a pension scheme in Ashford
- [ ] I am a member of a pension scheme in Kent

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO 55

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-58780

Fecha: 8 de Agosto del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 24 de enero de 1995, del folio 79.494 al folio 79.499 del libro de Protocolo Nº 272, obra el poder Nº 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.

OBSERVACIONES: Dentro del protocolo de la referencia no reposa la traducción del poder.

Revisado 202022.

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5º y 10º
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

CONTRATO DE ARRENDAMIENTO

Entre los suscritos a saber: [illegible] mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número [illegible] de [illegible], quien en el curso del presente contrato se denominará el ARRENDADOR, y [illegible] mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número [illegible] de [illegible], quien en el curso del presente contrato se denominará el ARRENDATARIO, hemos convenido celebrar el presente contrato de arrendamiento, que se regirá por las siguientes cláusulas:

PRIMERA: OBJETO. El ARRENDADOR da en arrendamiento al ARRENDATARIO y este recibe a título de arrendamiento el inmueble ubicado en [illegible] de esta ciudad, identificado con el folio de matrícula inmobiliaria número [illegible] de la Oficina de Registro de Instrumentos Públicos de [illegible], con los siguientes linderos especiales: [illegible].

SEGUNDA: DESTINACIÓN. El inmueble arrendado se destinará exclusivamente para [illegible], quedando prohibido variar esta destinación sin el consentimiento previo y escrito del ARRENDADOR.

TERCERA: CANON DE ARRENDAMIENTO. El canon de arrendamiento mensual será la suma de [illegible] ($ [illegible]) moneda corriente, pagaderos dentro de los [illegible] (5) primeros días de cada mes en la dirección del ARRENDADOR o en la cuenta bancaria que este indique por escrito.

CUARTA: INCREMENTO DEL CANON. El canon de arrendamiento se incrementará anualmente en un porcentaje igual al [illegible] por ciento ([illegible]%) del canon vigente en el mes inmediatamente anterior a la fecha de cada incremento.

QUINTA: DURACIÓN. El término de duración del presente contrato será de [illegible] ([illegible]) meses, contados a partir del [illegible] de [illegible] de [illegible], fecha en la cual el ARRENDATARIO deberá entregar el inmueble a paz y salvo por todo concepto.

SEXTA: SERVICIOS PÚBLICOS. El ARRENDATARIO pagará oportunamente los servicios públicos de [illegible], [illegible], [illegible] y [illegible] que se causen durante el término del arrendamiento.

SÉPTIMA: MEJORAS. El ARRENDATARIO no podrá hacer mejoras ni modificaciones en el inmueble sin el consentimiento previo y escrito del ARRENDADOR.

OCTAVA: DEPÓSITO. El ARRENDATARIO entrega en este acto la suma de [illegible] ($ [illegible]) como depósito de garantía, que se devolverá al finalizar el contrato previa verificación del estado del inmueble.

NOVENA: CESIÓN. El ARRENDATARIO no podrá ceder el presente contrato ni subarrendar el inmueble sin autorización previa y escrita del ARRENDADOR.

DÉCIMA: TERMINACIÓN. El incumplimiento de cualquiera de las cláusulas anteriores dará derecho al ARRENDADOR para dar por terminado el contrato y exigir la restitución inmediata del inmueble.

En constancia se firma en [illegible], a los [illegible] días del mes de [illegible] de [illegible].

ARRENDADOR: _____ C.C. [illegible]

ARRENDATARIO: _____ C.C. [illegible]

CÁMARA DE COMERCIO DE INDUSTRIA Y COMERCIO
ASOCIACIÓN NACIONAL DE EMPRESARIOS COLOMBIANOS

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-58780
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [X] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [X] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [X]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [X]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [X]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

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

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [X]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [X]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

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

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

EXAMINADOR/JUEZ

CARGO/TURNO

Cámara de apoyo: CD 8 de Agosto del 2009

Se recomienda exámen para: PILOTO [x] NOV [ ]

Se [x] no [ ] sugiere cambio de categoría

Se [ ] no [x] sugiere cambio de categoría

Decisión: La solicitud es FORMALMENTE [x] Aceptada [ ] Rechazada

Se [x] no [ ] sugiere que esta solicitud se someta a votación del consejo

Razón del decisión de proceder:

La forma de decisión de esta formulada implicita la aprobación de la solicitud por mayoría. En caso de empate, el voto del presidente de la Administración que resuelve la solicitud de la cual tenga conocimiento por primera vez, o parte de su conocimiento por

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES.

PRIMER EXAMEN DE FORMA.

EXPEDIENTE No. 00-58780.

CONCEPTO TÉCNICO No.: 1412.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES : A61K 31/557.

Practicado el examen de acuerdo lo establece el Art. 21 de la Decisión 344, se determinó que la presente solicitud de ***patente invención:***

SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del inventor (Art. 8, Art 13-a).°
SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del solicitante (Art. 13-a)
SI [ ] NO [X]	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art. 13-e)
SI [X] NO [ ]	Contiene el titulo o nombre de la invención en forma correcta (Art. 13-b)
SI [ ] NO [X]	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art. 13-c)
SI [X] NO [ ]	Contiene los dibujos correctos (Art. 14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI [X] NO [ ]	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art. 14-c junto con el Dto. 3464 del 26 de diciembre de 1980)
SI [ ] NO [X]	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual solicita protección mediante la patente (Art. 13-d).
SI [ ] NO [X]	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 de Dto 117 del 94.
SI [ ] NO [X]	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 del 94.
SI [ ] NO [X]	Contiene la tarjeta de archivo temático (forma P-104) en forma correcta (Art. 14-c junto con el literal b) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI [ ] NO [X]	Contiene la tarjeta de archivo de propietarios (forma P-105) en forma correcta (Art. 14-c junto con el literal b) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI [ ] NO [X]	***CUMPLE CON LOS REQUISITOS DE FORMA***

OBSERVACIONES Y OTROS: **SI [X] NO [ ].** Ver hoja(s) anexa(s): Folio No. 58.

EXAMINADOR TÉCNICO : *202023.*

Bogotá, D.C., Septiembre 1 de 2000.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

FOLIO No. 58.

58

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES.

PRIMER EXAMEN DE FORMA.

EXPEDIENTE No. 00-58780.

CONCEPTO TÉCNICO No.: 1412.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES : A61K 31/557.

Realizado el primer examen técnico de forma de la presente solicitud, se hacen las siguientes observaciones:

- Al estudiar la solicitud, se encuentran expresiones que no son de uso apropiado dentro de la técnica, por ejemplo, la expresión "mitad" para referirse a grupos químicos o el término "ramal(es)", que se hallan repetidamente dentro del texto; se solicita revisar toda la memoria descriptiva, realizar las correcciones pertinentes y agregar un nuevo capítulo descriptivo, en el tamaño de papel adecuado.
- En el capítulo reivindicatorio al referirse a un grupo sustituyente en una estructura molecular, se debe especificar de qué sustituyente se trata, como mínimo detallando la extensión del mismo al especificar el número de átomos contenidos; debe recordarse que lo detallado en la memoria descriptiva se protegerá solo en la medida que sea especificado en el capítulo reivindicatorio (Ver reivindicaciones 1, 2, 4, 5, 6, 13).
- Se recomienda modificar tanto en la memoria descriptiva como en el capítulo reivindicatorio (Reivindicaciones 1, 6 y 13), la expresión *"... donde 1 es un número entero de 3 a 7..."* , ya que es una proposición incongruente y genera confusión.
- Al realizar modificaciones a las reivindicaciones, debe anexarse todo un nuevo capítulo reivindicatorio corregido a la solicitud.
- Si el objeto de una solicitud de patente de invención es una estructura química, que puede asumir diferentes sustituyentes, en cada uno de los apartes de la solicitud deben especificarse dichos sustituyentes como tal, así, deben ser modificados el resumen de la invención y el extracto para publicación, corrigiendo además en este último el título que se encuentra mal trascrito.
- Anexar la tarjeta de archivo de propietarios, debidamente diligenciada.
- Anexar la tarjeta de archivo de temático, debidamente diligenciada.
- Anexar los artes finales de tamaño 6 cm x 6 cm y 12 cm por 12 cm.

EXAMINADOR TÉCNICO : 202023.

Bogotá, D.C., Septiembre 1 de 2000.

CONFIDENTIAL

CONFIDENTIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-58780

AUTO 2696

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor IGNACIO ESCOBAR URIBE como apoderado de la Sociedad 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, requiérese 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, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 12 SEP 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 14 SET. Notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

VENCIMIENTO EFECTIVO

CONTINUACIÓN VENCIMIENTO ORDINARIO

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., [illegible] de agosto de [illegible] siendo las

TERCERA DE DESCONGESTIÓN

AUTO DE SUSTANCIACIÓN

SENTENCIAS PENDIENTES DE FALLO

Dado en Santafé de Bogotá D.C., [illegible]

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

[illegible]

ARTICULO TERCERO: Notifíquese el presente auto personalmente o por estado y cúmplase.

Dado en Santafé de Bogotá D.C., [illegible] de agosto de [illegible]

ARTICULO SEGUNDO: Comuníquese la existencia del proceso a la Defensoría del Pueblo para que intervenga si lo estima conveniente.

ARTICULO PRIMERO: Avóquese el conocimiento del presente proceso.

DISPONE:

AUTO 2588

EXPEDIENTE 00-8870

JUZGADO [illegible] DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Bogotá, [illegible] de agosto de [illegible]

Revisado el proceso se encuentra que mediante providencia de fecha [illegible] de [illegible] de [illegible] se ordenó la práctica de unas pruebas, las cuales se encuentran pendientes de recaudar.

Como quiera que el término probatorio se encuentra vencido, se hace necesario fijar nueva fecha para llevar a cabo la audiencia de que trata el artículo 101 del Código de Procedimiento Laboral.

En mérito de lo expuesto el Juzgado,

RESUELVE:

PRIMERO: Fijar nuevamente el día [illegible] de [illegible] de [illegible] a las [illegible] de la [illegible] para llevar a cabo la audiencia de que trata el artículo 101 del Código de Procedimiento Laboral.

SEGUNDO: Ordenar la práctica de las siguientes pruebas:

[illegible]

TERCERO: Notifíquese la presente providencia por estado.

[illegible]

JUEZ

JUZGADO [illegible] DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

LA SUSCRITA SECRETARIA

HACE CONSTAR

Que la anterior providencia fue notificada por estado No. [illegible] fijado en la secretaría del Juzgado hoy [illegible] de [illegible] de [illegible] a las 8:00 A.M.

[illegible]

SECRETARIA