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

168

2356/P

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00058780 00000003 Folios: 64
Fecha (AMD): 2000-12-13 16:20:36
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 00058780
Solicitud de patente a nombre de
The Procter & Gamble Company

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, of. 305-306, obrando como apoderada de la sociedad The Procter & Gamble Company, domiciliada en Cincinnati, Ohio, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al auto No. 2696 del 12 de septiembre de 2000, relacionado con el concepto técnico 1412 del 1 de septiembre de 2000, me permito manifestar lo siguiente:

1. Acompaño al presente memorial nueva memoria descriptiva y un nuevo capítulo reivindicatorio en los cuales se reflejan las correcciones hechas a los mismos, basándose en las objeciones hechas por el examinador, documentos que se presentan en papel bond tamaño carta.

   En relación con la objeción hecha por el examinador a los términos "mitad" y "ramal(es)", mi mandante desea manifestar que éstos son rutinariamente usados en este arte. El término "mitad" ("moiety" en inglés) es usado en la literatura química para indicar una parte de una molécula. A su vez, el término "ramal" (en inglés "branch") es particularmente utilizado en relación con los grupos hidrocarburos los cuales pueden ser lineales, que comprenden series regulares de CH_2 o, que pueden estar ramificados, caso en el cual un átomo de carbono está atado a tres diferentes átomos de carbono o posiblemente a cuatro para así producir ramales en la cadena. Por ejemplo, un grupo 2-metilo pentilo es un grupo de 6 carbonos en el cual hay un ramal en el segundo carbono. Esto contrasta con un grupo de 6 carbonos linear el cual seria n-hexilo. Sin embargo, con el fin de atender la objeción hecha por el examinador al término "ramal" ha sido modificado por el término "rama" y, en cuanto al término "mitad", mi mandante considera que éste es técnicamente adecuado y por lo tanto no es necesaria modificación alguna a este respecto.

   En cuanto a la objeción hecha por el examinador en relación con la necesidad de especificar los sustituyentes, mi mandante se permite manifestar que cada vez que se hace referencia a un sustituyente éste ya ha sido definido en el capítulo reivindicatorio. Además, teniendo en cuenta que ninguno de los sustituyentes en relación con los cuales el examinador ha manifestado que es necesario indicar el número de átomos contenido es, de hecho, un grupo que contenga átomos de carbono. Puede entonces concluirse que la objeción hecha por el examinador a este respecto no es adecuada. Por otro lado, los grupos principales están claramente definidos como siendo por ejemplo

FIG. 4

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

"alquilo inferior" o "alquilo" o "carbocíclico". Las definiciones de alquilo(1-18 átomos de carbono), alquilo inferior (1-4 átomos de carbono), heteroalquilo (1-18 "átomos miembros" como si presumiblemente se excluyera hidrógeno), alifático carbocíclico (monocíclico de 4 - 10 átomos de carbono o bicíclico de 8 - 12 átomos de carbono) aromático (monocíclico de 5 - 10 átomos de carbono, bicíclico de 8 a 12 átomos de carbono y heteroaromático (un sistema aromático que contiene de 1 - 4 heteroátomos el cual es monocíclico o un sistema de anillo bicíclico fusionado), se encuentran claramente sustentadas en las páginas 5 a 14 de la memoria descriptiva.

2. Acompaño nuevo extracto para la publicación con las debidas correcciones y tarjetas de archivo temático y de propietarios debidamente diligenciadas, documentos en los cuales se tuvo en cuenta la observación realizada por el examinador al extracto.

   Para este mismo efecto, me permito acompañar al presente memorial el recibo de pago No.76372 expedido el 13 de Diciembre de 2000, por concepto del valor de palabras adicionales en el extracto de la solicitud de patente de la referencia, y los recibos Nos. 69.677, 69.679, 69.678, 3.215 y 57.313

3. Anexo al presente memorial las artes finales en tamaño 12 x 12 centímetros (por duplicado) y una copia en tamaño 6 x 6 centímetros de la fórmula química característica.

4. La copia certificada de la solicitud extranjera base de las prioridad reivindicada en la presente solicitud fue presentada ante ese despacho el día 20 de septiembre de 2000.

Espero con esto haber dado cabal cumplimiento a lo solicitado por ese despacho. En caso de que la anterior respuesta no se adecue técnica o jurídicamente al requerimiento, solicito atentamente que ese despacho proceda de conformidad con lo indicado en la Circular Interna No. 001 del 13 de febrero de 1997 expedida por la Delegatura para la Propiedad Industrial de la Superintendencia de Industria y Comercio (*aunque este memorial se está presentado después del 1 de diciembre de 2000, fecha en la cual entró en vigencia la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, es claro que los plazos otorgados bajo la Decisión 344 y sus prórrogas se regirán por la mencionada Decisión).* Finalmente, solicito de que de conformidad con lo indicado en los artículos 3°., inciso 3, 35 inciso 2 y 59 inciso 2 del CCA, al analizar este memorial, se traten todas las cuestiones planteadas con motivo del mismo.

Señor Superintendente,

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

[illegible]

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

110

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00058780 00000003 Folios: 64
Fecha (AND): 2000-12-13 16:20:38
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 76,372
FECHA : DICIEMBRE 13 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	1717368	80,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
160	50005-01-01 SOLICITUDES	9 POR PALABRA ADICIONAL (A PARTIR D	80,000.00
		TOTAL : $	80,000.00

SON: OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Booth, P.C. (Colin)
www.kirk.ac.uk
e-mail: p.booth@kirk.ac.uk
Tel: +44 (0)1382 [illegible]
Fax: +44 (0)1382 [illegible]
Computer Science Department
Kirkcaldy College of Technology
Kirkcaldy
Fife
KY1 2RA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00058780 00000003 Folios: 6
Fecha (AMD): 2000-12-13 16:20:38
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : - 69,677
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2000

COPIA

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6		1713782	07/11/2000	9,070,000.00

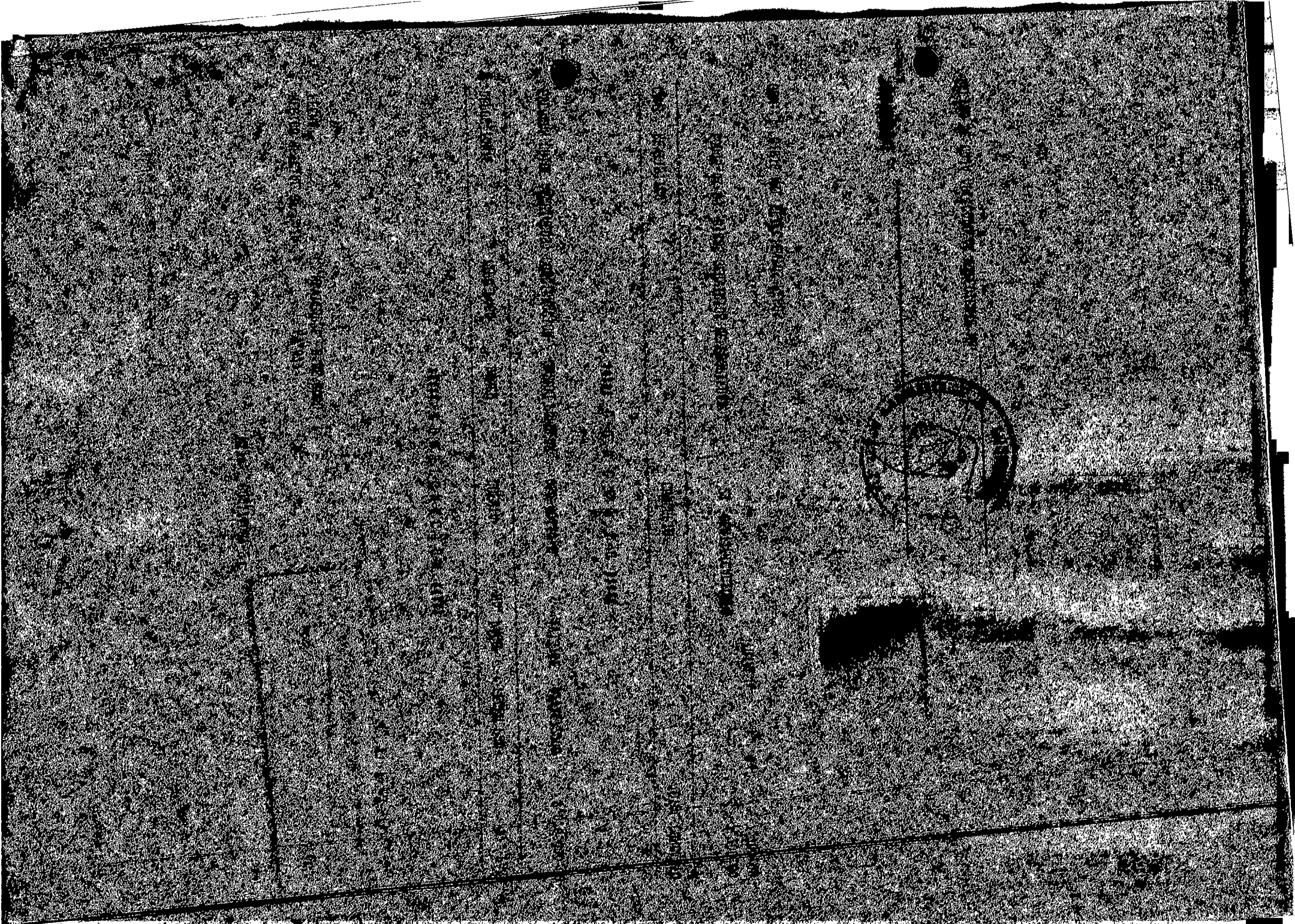
C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES	7,700.00
		TOTAL : $	7,700.00

SON: SIETE MIL SETECIENTOS PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



NIT : 8001[illegible]-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00058700 00000003 Folios: 64
Fecha (AMD): 2000-12-13 16:20:38
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : - 69,478
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2000

COPIA

[illegible] C O N S I G N A C I O N [illegible]

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. [illegible]	FECHA PAG	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE [illegible]	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	1/[illegible]	8/11/2000	9,870,000.00

[illegible] C O N C E P T O [illegible]

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	[illegible] SERVICIOS DE PROPIEDAD I 21 CERTIFICADOS	7,700.00
		TOTAL : $	7,700.00

SON: SIETE MIL SETECIENTOS PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

...ENCIA

RECIBO OFICIAL DE CAJA No. [illegible]248
FECHA ENERO 14 DE 2005

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR [illegible]	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-[illegible]	393572	13/01/2005	[illegible]

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

CANT.	BENEFICIARIO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-[illegible]	CERTIFICADO DE PROPIEDAD I... 30 ANTECEDENTES MARCARIOS	[illegible]
		TOTAL	[illegible]

SON: QUINCE MIL CUATROCIENTOS PESOS

RECIBIMOS: ______________________

SECTOR DE PAGO APLICADO AL EXPEDIENTE No. ______________________

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

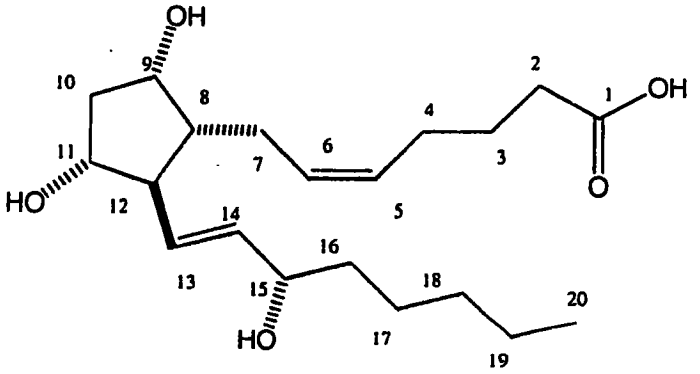
NUEVOS ANÁLOGOS DE 2-DECARBOXI-2-FOSFÍNICO PROSTAGLANDINA F

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_{2a}, poseen una mitad de ácido carboxílico en la posición C_1. La mitad de ácido carboxílico es un sitio para la

Ce document est la propriété de la Société Générale de Surveillance S.A. (SGS) et ne peut être reproduit ni modifié sans son autorisation écrite préalable. Il est mis à disposition sous les conditions générales d'utilisation accessibles sur le site www.sgs.com. Les informations qu'il contient sont confidentielles et ne doivent pas être communiquées à des tiers sans autorisation. Toute utilisation non autorisée, y compris la copie, la diffusion ou la publication, est interdite et peut faire l'objet de poursuites. Les résultats ne concernent que les échantillons soumis à l'analyse. Ce document est valable uniquement s'il est signé par un représentant habilité de SGS.

This document is the property of Société Générale de Surveillance S.A. (SGS) and may not be reproduced or modified without its prior written authorization. It is made available under the general conditions of use accessible on the website www.sgs.com. The information it contains is confidential and must not be communicated to third parties without authorization. Any unauthorized use, including copying, distribution or publication, is prohibited and may be subject to legal action. The results relate only to the samples submitted for analysis. This document is valid only if signed by an authorized representative of SGS.

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

Ce document est la propriété exclusive de la Société Générale de Surveillance S.A. Il ne peut être reproduit ou communiqué que dans son intégralité. Toute reproduction partielle doit faire l'objet d'une autorisation préalable. Les résultats ne concernent que l'échantillon soumis à l'analyse. Les conditions générales de nos services sont disponibles sur demande ou sur notre site internet.

Cet échantillon a été prélevé par nos soins le 14 mars 2024 à 10 h 30 dans le cadre d'un contrôle de routine. Il a été conservé à 4 °C et transporté au laboratoire dans les 2 heures suivant le prélèvement. Aucune anomalie n'a été signalée lors de la réception.

Les analyses ont été réalisées selon les méthodes normalisées en vigueur. Les résultats sont exprimés en milligrammes par litre (mg/L) sauf indication contraire. Les limites de quantification sont précisées pour chaque paramètre.

Le pH a été mesuré à 7,2 unités pH à 20 °C. La conductivité électrique est de 512 µS/cm. La turbidité est inférieure à 0,5 NTU. Ces valeurs sont conformes aux exigences réglementaires.

Les teneurs en nitrates, nitrites et ammonium sont respectivement de 12,4 mg/L, 0,02 mg/L et 0,05 mg/L. Aucune trace de pesticides n'a été détectée au-dessus des seuils de quantification.

Le dosage des métaux lourds (plomb, cadmium, mercure, arsenic) montre des concentrations inférieures aux limites de détection. Le chrome total est présent à 0,8 µg/L.

Les résultats microbiologiques indiquent l'absence de coliformes totaux et d'Escherichia coli dans 100 mL d'échantillon. Le dénombrement des germes aérobies à 22 °C et à 36 °C est conforme.

Le rapport d'analyse a été validé par le responsable technique du laboratoire. Il est transmis au client dans un délai de 5 jours ouvrés. Toute réclamation doit être formulée dans les 30 jours.

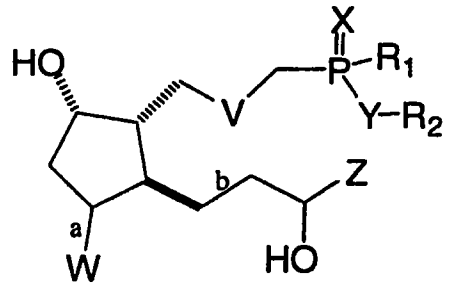
Fait à Genève, le 18 mars 2024.

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, 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 ramas , preferiblemente un ramas. 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-,

[illegible] otro.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de una variedad de enfermedades y condiciones tales 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 por trastornos óseos y glaucoma, utilizando estos compuestos o las composiciones que los contienen.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención está dirigida a nuevos análogos de 2-decarboxy-2-fosfínico prostaglandina F, 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_1", alquilo C_2 y alquilo C_3, más adelante), las cadenas alquilo 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 alquilo pueden ser rectas o ramificadas. El alquilo ramificado preferido tiene uno o dos ramas, preferiblemente una rama. 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 alquilo pueden ser no sustituidas o sustituidas con 1 a 4 sustituyentes, preferiblemente, a menos que se especifique de otro modo. Alquilos sustituidos preferidos son mono-

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

di-, o tricíclicos. 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 carbocíclico aromático. Los anillos aromáticos son sistemas de anillo monocíclico o bicíclico fusionado. Los anillos aromáticos monocíclicos contienen de 6 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 contienen 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, heteroarilo, 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 amida 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 metaboliz

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

Mon Dieu, mon Père, je m'abandonne à Toi, fais de moi ce qu'il Te plaira. Quoi que Tu fasses de moi, je Te remercie. Je suis prêt à tout, j'accepte tout, pourvu que Ta volonté se fasse en moi, en toutes Tes créatures, en tout Ton royaume. Je ne désire rien d'autre, mon Dieu. Je remets mon âme entre Tes mains. Je Te la donne, mon Dieu, avec tout l'amour de mon cœur, parce que je T'aime, et parce que pour moi aimer c'est se donner, c'est remettre son âme entre les mains de celui que l'on aime, avec une infinie confiance, car Tu es mon Père.

Amen.

Charles de Foucauld

Prière d'abandon

Mon Père, je m'abandonne à Toi, fais de moi ce qu'il Te plaira. Quoi que Tu fasses de moi, je Te remercie. Je suis prêt à tout, j'accepte tout, pourvu que Ta volonté se fasse en moi, en toutes Tes créatures, en tout Ton royaume. Je ne désire rien d'autre, mon Dieu. Je remets mon âme entre Tes mains. Je Te la donne, mon Dieu, avec tout l'amour de mon cœur, parce que je T'aime, et parce que pour moi aimer c'est se donner, c'est remettre son âme entre les mains de celui que l'on aime, avec une infinie confiance, car Tu es mon Père.

Amen.

Charles de Foucauld

Prière d'abandon

Mon Père, je m'abandonne à Toi, fais de moi ce qu'il Te plaira. Quoi que Tu fasses de moi, je Te remercie. Je suis prêt à tout, j'accepte tout, pourvu que Ta volonté se fasse en moi, en toutes Tes créatures, en tout Ton royaume. Je ne désire rien d'autre, mon Dieu. Je remets mon âme entre Tes mains. Je Te la donne, mon Dieu, avec tout l'amour de mon cœur, parce que je T'aime, et parce que pour moi aimer c'est se donner, c'est remettre son âme entre les mains de celui que l'on aime, avec une infinie confiance, car Tu es mon Père.

Amen.

Charles de Foucauld

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 bicílicos 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

sustituidos con uno o dos sustituyentes. Arilo de C_6 preferido será 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, preferentemente de 4 a 7 átomos de carbono, aproximadamente, y más preferentemente de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo. Anillos alifáticos carbocíclicos bicíclicos contienen de 8 a 12 átomos de carbono, preferentemente 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 éstos. 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 lineal, 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

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 ramas , preferiblemente un ramas. 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 heteroalqulilicas 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).

más preferido es trifluorometilo.

"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 heteroalquilo contienen de 1 a 18 átomos de carbono (carbono y heteroátomos) en la cadena, preferiblemente 1 a 12, más preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente aún 1 a 4. Las cadenas heteroalquilo preferidas tienen una o dos ramas, preferiblemente una 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 heteroalquilo 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), heterociclo, heteroarilo. Por ejemplo, cadenas alquílicas sustituidas con los siguientes sustituyentes son heteroalquilo: alcoxi (e.g., metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi) ariloxi (e.g., fenoxi, clorofenoxi, toliloxi, metoxifenoxi, benciloxi, alquiloxicarbonilfenoxi, aciloxifenoxi), aciloxi (e.g., propioniloxi, benzoiloxi, acetoxi), carbamoiloxi, carboxi, mercapto, alquiltio, aciltio, ariltio (e.g., feniltio, clorofeniltio, alquilfeniltio, alcoxifeniltio, benciltio, alquiloxicarbonilfeniltio), amino (e.g., amino, mono- y di- alquilamino C_1-C_3, metilfenilamino, metilbencilamino, alcanilamido C_1-C_3, carbamamido, ureido, guanidino).

"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 anillo 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,

Ao Ilmo. Sr. Dr. Juiz de Direito da Vara de Família e Sucessões da Comarca de Ribeirão Preto - SP

Processo nº 1234/2023

Fulano de Tal, já qualificado nos autos, vem, por seu advogado, apresentar

CONTESTAÇÃO

à ação de divórcio litigioso movida por Beltrana de Tal, pelos fatos e fundamentos a seguir expostos.

I - DOS FATOS

Alega a autora, em síntese, que o casamento das partes teria se tornado insuportável em razão de supostas agressões verbais e físicas praticadas pelo requerido, bem como pela alegada ausência de contribuição financeira para o sustento do lar.

Tais alegações, contudo, não correspondem à realidade dos fatos.

II - DA IMPUGNAÇÃO ESPECÍFICA

Impugna-se, de forma específica, todas as alegações constantes da petição inicial, especialmente as de que o requerido teria praticado agressões físicas ou verbais contra a autora, pois tais fatos não ocorreram.

Também se impugna a alegação de que o requerido teria deixado de contribuir para o sustento do lar, uma vez que sempre arcou com as despesas da família, conforme comprovantes que serão juntados oportunamente.

III - DA RECONVENÇÃO

Diante da recusa da autora em manter a vida conjugal, o requerido ingressou com ação de reconvenção, requerendo a fixação de guarda compartilhada do filho menor, com residência alternada, e a fixação de alimentos em favor do menor, no valor de 30% (trinta por cento) dos rendimentos líquidos do requerido.

IV - DOS PEDIDOS

Ante o exposto, requer:

a) a improcedência da ação de divórcio litigioso;

b) a procedência da reconvenção, com a fixação da guarda compartilhada e dos alimentos nos termos acima;

c) a condenação da autora ao pagamento das custas e honorários advocatícios.

Ribeirão Preto, 12 de março de 2023.

Fulano de Tal

OAB/SP 123.456

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 sustituyentes 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 turado. 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 ur 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_k" es una cadena heteroalquílica que tiene "k"

128.98
21

átomos miembros. El heteroalquilo M_k contiene uno o dos átomos miembros de heteroátomos. El heteroalquilo M_k preferido puede ser saturado o insaturado con un enlace doble trans o un enlace triple. Heteroalquilo M_k 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" átmos 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 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 sustituyentes. Los sustituyentes preferidos incluyen alquilo inferior, heteroalquilo inferior, ciano, halo, y haloalquilo.

"Atomo miembro" hace referencia a un átomo polivalente (átomo C, 0, 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

Columbia Road

Belgrade Ave.

Bar Harbor Rd.

Eagle Lake Rd.

Main St.

Cottage Rd.

Mount Desert St.

Norway Rd.

Crooked Rd.

Lakewood Rd.

Kennebec River

Somerset Ave.

Water St.

Madison Ave.

Skowhegan Rd.

Waterville

Fairfield

Benton

Clinton

Oakland

Sidney

Winslow

Vassalboro

Augusta

Hallowell

Gardiner

Pittston

Randolph

Chelsea

West Gardiner

Farmingdale

Litchfield

Manchester

Monmouth

Wayne

Readfield

Mount Vernon

Kents Hill

Belgrade

Rome

Smithfield

Canaan

Norridgewock

Starks

Anson

Madison

Solon

Bingham

Embden

Moscow

Jackman

Dead River

Flagstaff Lake

Wyman Lake

Long Pond

Moosehead Lake

Kennebec River

Sandy River

Carrabassett River

Dead River

Austin Stream

Spencer Stream

Moose River

Roach River

Indian Pond

Attean Pond

Holeb Pond

Big Wood Pond

Little Wood Pond

Parlin Pond

Number Four Heath

Caratunk

The Forks

Bald Mountain

Big Squaw Mountain

Spencer Mountain

Sugarloaf Mountain

Saddleback Mountain

Crocker Mountain

Bigelow Mountain

Mount Abraham

Mount Redington

Mount Bigelow

Mount Kineo

Big Moose Mountain

Little Moose Mountain

Mount Chase

Big Spencer Mountain

Little Spencer Mountain

Number Four Mountain

Number Five Mountain

Number Six Mountain

Number Seven Mountain

Number Eight Mountain

Number Nine Mountain

Number Ten Mountain

Number Eleven Mountain

Number Twelve Mountain

Number Thirteen Mountain

Number Fourteen Mountain

Number Fifteen Mountain

Number Sixteen Mountain

Number Seventeen Mountain

Number Eighteen Mountain

Number Nineteen Mountain

Number Twenty Mountain

Number Twenty-One Mountain

Number Twenty-Two Mountain

Number Twenty-Three Mountain

Number Twenty-Four Mountain

Number Twenty-Five Mountain

Number Twenty-Six Mountain

Number Twenty-Seven Mountain

Number Twenty-Eight Mountain

Number Twenty-Nine Mountain

Number Thirty Mountain

Number Thirty-One Mountain

Number Thirty-Two Mountain

Number Thirty-Three Mountain

Number Thirty-Four Mountain

Number Thirty-Five Mountain

Number Thirty-Six Mountain

Number Thirty-Seven Mountain

Number Thirty-Eight Mountain

Number Thirty-Nine Mountain

Number Forty Mountain

Number Forty-One Mountain

Number Forty-Two Mountain

Number Forty-Three Mountain

Number Forty-Four Mountain

Number Forty-Five Mountain

Number Forty-Six Mountain

Number Forty-Seven Mountain

Number Forty-Eight Mountain

Number Forty-Nine Mountain

Number Fifty Mountain

Number Fifty-One Mountain

Number Fifty-Two Mountain

Number Fifty-Three Mountain

Number Fifty-Four Mountain

Number Fifty-Five Mountain

Number Fifty-Six Mountain

Number Fifty-Seven Mountain

Number Fifty-Eight Mountain

Number Fifty-Nine Mountain

Number Sixty Mountain

Number Sixty-One Mountain

Number Sixty-Two Mountain

Number Sixty-Three Mountain

Number Sixty-Four Mountain

Number Sixty-Five Mountain

Number Sixty-Six Mountain

Number Sixty-Seven Mountain

Number Sixty-Eight Mountain

Number Sixty-Nine Mountain

Number Seventy Mountain

Number Seventy-One Mountain

Number Seventy-Two Mountain

Number Seventy-Three Mountain

Number Seventy-Four Mountain

Number Seventy-Five Mountain

Number Seventy-Six Mountain

Number Seventy-Seven Mountain

Number Seventy-Eight Mountain

Number Seventy-Nine Mountain

Number Eighty Mountain

Number Eighty-One Mountain

Number Eighty-Two Mountain

Number Eighty-Three Mountain

Number Eighty-Four Mountain

Number Eighty-Five Mountain

Number Eighty-Six Mountain

Number Eighty-Seven Mountain

Number Eighty-Eight Mountain

Number Eighty-Nine Mountain

Number Ninety Mountain

Number Ninety-One Mountain

Number Ninety-Two Mountain

Number Ninety-Three Mountain

Number Ninety-Four Mountain

Number Ninety-Five Mountain

Number Ninety-Six Mountain

Number Ninety-Seven Mountain

Number Ninety-Eight Mountain

Number Ninety-Nine Mountain

Number One Hundred Mountain

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 Formula 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_k, 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; k es un número entero de 3 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.

Conclusion

Pour conclure, nous pouvons dire que la gestion des déchets ménagers est un problème majeur dans notre société moderne. Il est important de mettre en place des solutions durables pour réduire la quantité de déchets produits et pour les traiter de manière appropriée. Cela nécessite la participation de tous les acteurs, y compris les citoyens, les entreprises et les autorités locales. En adoptant des pratiques responsables, nous pouvons contribuer à préserver notre environnement pour les générations futures.

Bibliographie

Dupont, Jean. La gestion des déchets ménagers. Paris : Éditions Environnement, 2020.

Martin, Sophie. Les enjeux de la gestion des déchets. Lyon : Presses Universitaires de Lyon, 2019.

Rapport annuel sur la gestion des déchets ménagers. Ministère de l'Environnement, 2021.

Annexes

Annexe 1 : Tableau des différents types de déchets ménagers et leur mode de traitement.

Annexe 2 : Carte des points de collecte des déchets ménagers dans la ville.

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. _____).

En las pruebas 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). Alternativamente, se puede utilizar la histomorfometría estática o dinámica para medir 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 F2α Isopropil éster: Agonistas 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 referencia cotitular 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. ______).

(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).**

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-

c. 2-descarboxi-2-bromo-11-benzoil-15-tert-butil-dimetilsilil-17-trinor-17-(2-tiofenil) $PGF_{2\alpha}$ (E1d). En un frasco de fondo redondo con una barra de agitación magnética, una solución de E1c (1 equiv.) se toma en CH_2Cl_2. A esta solución 2,6-lutidina (1.9 equiv.) se añade por gotas a −78°C seguido por terc-butildimetilsililtriflato (TBDMSOTf) (1.4 equiv.). La reacción se agita durante 30 segundos a −78°C y se calienta a 25°C 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 sílica 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. Preparado a una suspensión de bromuro de (4-bromobutil)trifenilfosfonio (2.2 equiv.) en THF a 0°C 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 25°C. A la mezcla de reacción antes mencionada a −75°C se añade una solución del producto protegido por sililo secado (1 equiv.) en THF. Se permite que la mezcla de reacción se caliente a 25°C de la noche a la mañana. La reacción se enfría rápidamente con agua a 0°C y el pH se ajusta a 3.5 a 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 aceite crudo, que se purifica por vía de cromatografía instantánea en sílica gel levigando con 30% EtOAc en hexanos para producir 2-descarboxi-2-bromo-11-benzoil-15-tert-butil-dimetilsilil-17-trinor-17-(2-tiofenil) $PGF_{2\alpha}$ (E1d).

d. (3-siloxi-5-(2-tiofenil)pent-1-enil)-2-(5-

(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)**.

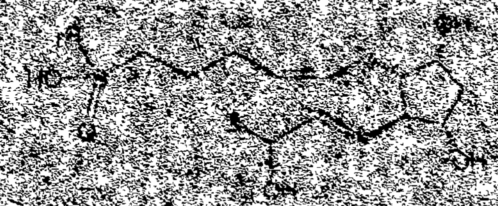
e. 5-(3-hidroxi-5-(2-fluofenil)pent-1-enil)-4-(6-(metil(hidroxifosforil))hex-2-enil)- ciclopentan-1,3-diol, sal sódica (E1f). Sin purificación adicional a la mezcla de reacción cruda del derivado de 2-decarboxi-2-(*O*-etil-*P*-metilfosfínico) prostaglandina E1e, se añaden 3 mL de acetonitrilo y 1,1 equivalentes 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

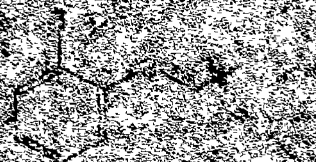
[illegible]

cloruro amónico acuoso y se extrae con acetato de etilo (varias veces). Los extractos combinados (salmuera, Na_2SO_4) se secaron y se evaporaron para proporcionar 3-(3-hidroxi-5-[2-fluorofenil]-1-enil)-4-(6-(metiltetrazolil)hex-2-enil)-ciclopentan-1,3-diol, sal sódica (E11).

Ejemplos 2-9

Los Ejemplos 2-9 se preparan utilizando el mismo procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, sustituyendo los materiales de partida 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 química orgánica y de este modo están dentro del alcance de la invención.



Ejemplo	R1	Z
2	CH_3	
3	CH_3	

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)**.

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 deje entre a temperatura ambiente durante 30 min 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-trifluoro-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-metilfosfinico)-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 (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 (sulfato (Na_2SO_4), y se evaporan para proporcionar 2-decarboxi-2-(O-etil-P-metilfosfinico)-16-fenoxi-16-tetranor-$PGF_{2\alpha}$ (E10d).

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

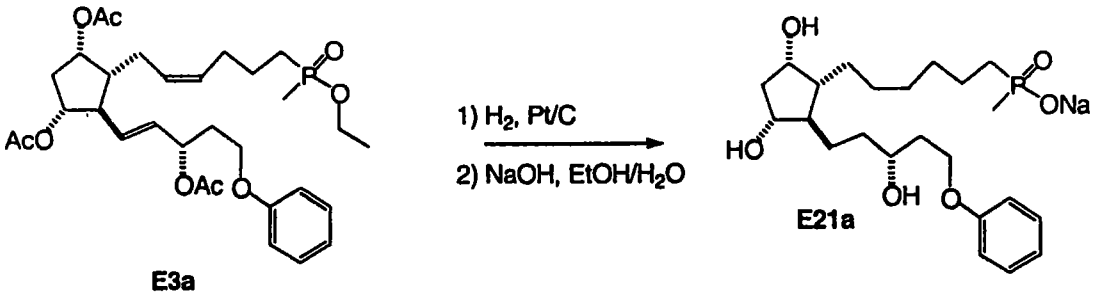
d. 5-(3-hidroxi-4-(fenoxibut-1-enil)-4-(6-(metil[illegible]fosfonil))hex-2-enil)ciclopentan-1,3-diol, sal sódica (E10e). Una solución de E10[illegible] en etanol y 2 N de hidróxido sódico acuoso se agita en reflujo durante 2 horas. La mezcla se diluye con agua y se lava con acetato de etilo dos veces. Las fases 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 (sulfato, 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 para proporcionar 5-(3-hidroxi-4-fenoxibut-1-enil)-4-(6-(metil(fosfono)fosfonil))hex-2-enilciclopentan-1,3-diol, sal sódica (E10e).

Ejemplos 11-20

Los Ejemplos 11-20 se preparan utilizando sustancialmente 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 fosfónico utilizando sustancialmente el mismo medio como se describe en el

(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.

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

Ⅰ. 다음 중 밑줄 친 부분의 맞춤법이 옳은 것은?

① 그 사람은 <u>어떻게</u> 해서든 돈을 벌려고 한다.

② 그 사람은 <u>어떻게</u> 해서든 돈을 벌려고 한다.

③ 그 사람은 <u>어떻게</u> 해서든 돈을 벌려고 한다.

④ 그 사람은 <u>어떻게</u> 해서든 돈을 벌려고 한다.

⑤ 그 사람은 <u>어떻게</u> 해서든 돈을 벌려고 한다.

Ⅱ. 다음 중 밑줄 친 부분의 맞춤법이 옳은 것은?

① 그 사람은 <u>어떻게</u> 해서든 돈을 벌려고 한다.

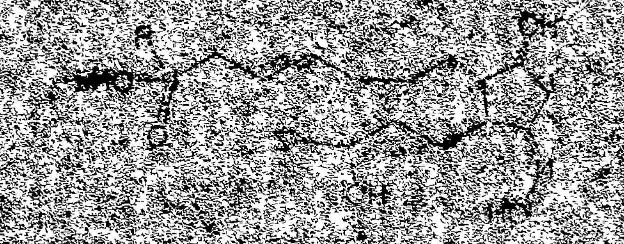
② 그 사람은 <u>어떻게</u> 해서든 돈을 벌려고 한다.

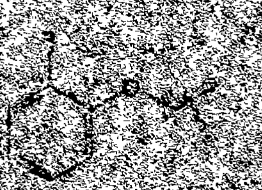
③ 그 사람은 <u>어떻게</u> 해서든 돈을 벌려고 한다.

④ 그 사람은 <u>어떻게</u> 해서든 돈을 벌려고 한다.

⑤ 그 사람은 <u>어떻게</u> 해서든 돈을 벌려고 한다.

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 química orgánica, y de este modo están dentro del alcance de la invención.

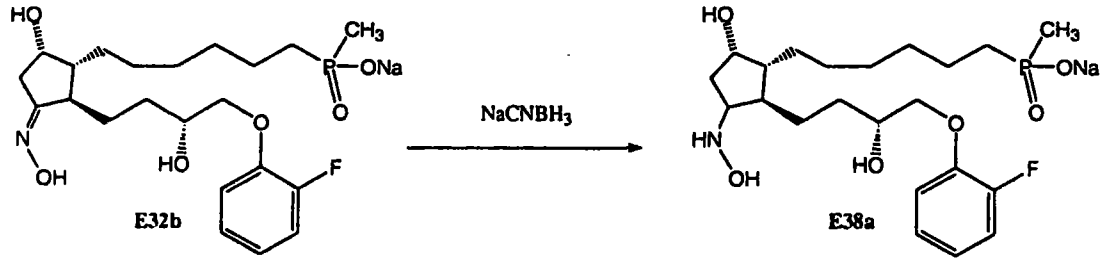


Ejemplo	R_1	Z
33	CH_3	
34	CH_3	
35	CH_3	
36	CH_2CH_3	
37	CH_2CH_3	

Ejemplo 38

Preparación de 3-(3-hidroxi-4-(2-fluorofenil)butil)-2-(6-

(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

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,

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 racional. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto variará con la condición particular siendo tratada, la edad y condiciones físicas 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 encapsulación que son adecuados para ser administrados a un sujeto. El término "compatible", como se usa 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 sustancialmente 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 sustancias 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

Ce document est la propriété exclusive de [redacted] et ne peut être reproduit ou communiqué sans son autorisation préalable.

[redacted]

Fait à [redacted], le 2 juillet 2021

[redacted]

Ce document est la propriété exclusive de [redacted] et ne peut être reproduit ou communiqué sans son autorisation préalable.

[redacted]

Fait à [redacted], le 2 juillet 2021

[redacted]

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

incluyen soluciones estériles de agua salina fisiológica o mezclas de fosfatos. El pH de las soluciones antes mencionadas se deberá 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 para 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 conocidos 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 realizadas sin dificultad 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 óseos y trastornos oculares.

Se cree que los compuestos presentes invención son útiles para aumentar el volumen óseo y el número trabecular a través de la formación de nuevos trabéculas, 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

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, aproximadamente, más preferiblemente de 1 a 30 µg/kg de peso corporal, aproximadamente, por día. Las dosificaciones transdérmicas serán diseñadas para lograr niveles séricos o plasmáticos similares, en base a técnicas conocidas por aquellas personas con experiencia en la técnica de formulaciones farmacocinéticas y transdérmicas. Los niveles plasmáticos 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, dichos 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

preferencia 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:

Ingrediente	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 sustancialmente el volumen óseo en un paciente que adolece de osteoporosis.

Ejemplo B

Composiciones farmacéuticas en forma líquida se preparan

Ejercicio 1

Ejercicio 2

Ejercicio 3

Ejercicio 4

Ejercicio 5

Ejercicio 6

Ejercicio 7

Ejercicio 8

Ejercicio 9

Ejercicio 10

Ejercicio 11

Ejercicio 12

Ejercicio 13

Ejercicio 14

Ejercicio 15

Ejercicio 16

Ejercicio 17

Ejercicio 18

Ejercicio 19

Ejercicio 20

Ejercicio 21

Ejercicio 22

Ejercicio 23

Ejercicio 24

Ejercicio 25

Ejercicio 26

Ejercicio 27

Ejercicio 28

Ejercicio 29

Ejercicio 30

Ejercicio 31

Ejercicio 32

Ejercicio 33

Ejercicio 34

Ejercicio 35

Ejercicio 36

Ejercicio 37

Ejercicio 38

Ejercicio 39

Ejercicio 40

Ejercicio 41

Ejercicio 42

Ejercicio 43

Ejercicio 44

Ejercicio 45

Ejercicio 46

Ejercicio 47

Ejercicio 48

Ejercicio 49

Ejercicio 50

Ejercicio 51

Ejercicio 52

Ejercicio 53

Ejercicio 54

Ejercicio 55

Ejercicio 56

Ejercicio 57

Ejercicio 58

Ejercicio 59

Ejercicio 60

Ejercicio 61

Ejercicio 62

Ejercicio 63

Ejercicio 64

Ejercicio 65

Ejercicio 66

Ejercicio 67

Ejercicio 68

Ejercicio 69

Ejercicio 70

Ejercicio 71

Ejercicio 72

Ejercicio 73

Ejercicio 74

Ejercicio 75

Ejercicio 76

Ejercicio 77

Ejercicio 78

Ejercicio 79

Ejercicio 80

Ejercicio 81

Ejercicio 82

Ejercicio 83

Ejercicio 84

Ejercicio 85

Ejercicio 86

Ejercicio 87

Ejercicio 88

Ejercicio 89

Ejercicio 90

Ejercicio 91

Ejercicio 92

Ejercicio 93

Ejercicio 94

Ejercicio 95

Ejercicio 96

Ejercicio 97

Ejercicio 98

Ejercicio 99

Ejercicio 100

Ce qui est certain, c'est que la Cour de cassation a rejeté le pourvoi de Mme Bonnet, qui a été condamnée à payer les frais de justice.

Le jugement a été rendu le 15 mars 2023 par la Cour de cassation, qui a confirmé la décision de la cour d'appel de Paris.

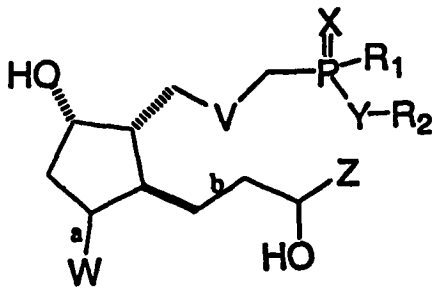
Mme Bonnet a été condamnée à payer les frais de justice, qui s'élèvent à 1 500 euros.

Le jugement a été rendu le 15 mars 2023 par la Cour de cassation, qui a confirmé la décision de la cour d'appel de Paris.

Mme Bonnet a été condamnée à payer les frais de justice, qui s'élèvent à 1 500 euros.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



en donde
R_1 es H o alquilo inferior (cadena alquílica compuesta de 1 a 4 átomos carbono);
R_2 es H, cadena de hidrocarburo saturada o insaturada, heteroalquilo (cadena saturada o insaturada que contiene carbono y por lo menos un heteroátomo, en donde ninguno de los dos heteroátomos están adyacentes. Las cadenas heteroalquílicas contienen de 1 a 18 átomos de carbono en cadena (carbono y heteroátomos) en cadena), anillo alifático carbocíclico (anillo de hidrocarburo saturado o insaturado. Los anillos alifáticos carbocíclicos no son aromáticos. Anillos alifáticos carbocíclicos son monocíclicos o son fusionados, espiro, o sistema de anillo bicíclicos conectados. Anillos alifáticos carbocíclicos monocíclicos contienen de 4 a 7 átomos de carbono), anillo alifático heterocíclico (anillo saturado o insaturado que contiene carbono de 1 a 4 heteroátomos en el anillo), anillo aromático (sistema de anillo hidrocarburo aromático. Los anillos aromáticos son sistemas de anillo monocíclico o bicíclico fusionado. Los anillos aromáticos contienen de 5 a 10 átomos de carbono) o anillo heteroaromático (anillo aromático que contiene carbono y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo);
X es 0 o S;
Y es 0, S o NH;
V es alquilo C_4 (cadena alquílica que tiene 4 átomos miembros de carbono) o heteroalquilo M_4 (cadena heteroalquílica que tiene 4 átomos miembros);
a es un enlace individual, enlace doble cis, 0 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 (cadena alquílica compuesta de 1 a 4

átomos carbono), o heteroalquilo inferior; en donde el alquilo inferior antes mencionado es no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes 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 que se seleccionan del grupo que consiste de: hidroxilo, halo, tiol, y nitrilo; y R_4 es H, alquilo inferior (cadena alquílica compuesta de 1 a 4 átomos carbono) 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_l, heteroalquilo M_k, 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, k es un número entero de 3 a 7 ; m es un número entero de 0 a 5 ; n es un número entero de 2 a 5, ; p es un número entero de 0 a 3 ; 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 ésta.

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 0, es 0 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 compuesto para tratar un humano u otro sujeto animal que tiene un trastorno óseo, que comprende administrar a dicho sujeto el compuesto antes mencionado que tiene la siguiente estructura:

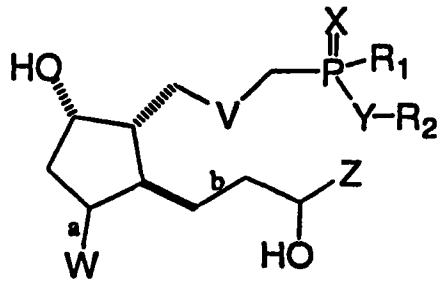
Ce document est un acte notarié rédigé en français, daté du 22 décembre 1966, concernant la vente d'un immeuble situé à Paris, 4e arrondissement, rue de Rivoli, entre Monsieur Jean-Pierre Dubois-Lefèvre, propriétaire, et la Société Immobilière du Marais, représentée par Madame Hélène Vasseur-Delacroix, agissant en qualité de gérante.

Le vendeur déclare que l'immeuble est libre de toute occupation et qu'il n'existe aucune hypothèque ni privilège grevant le bien. Il précise que les travaux de ravalement de la façade sur rue ont été réalisés en 1958 et que la toiture a été entièrement refaite en 1962.

Le prix de vente est fixé à la somme de 1 250 000 francs, payable comptant le jour de la signature de l'acte authentique. L'acquéreur déclare avoir obtenu un prêt auprès du Crédit Foncier de France d'un montant de 800 000 francs, remboursable sur 20 ans au taux de 5,5 % l'an.

Les parties conviennent que les frais d'enregistrement, les droits de mutation et les honoraires du notaire seront supportés par l'acquéreur. Le vendeur remettra à l'acquéreur, lors de la signature, les clés de l'immeuble ainsi que les titres de propriété remontant à l'acte d'acquisition du 3 mars 1947.

Fait à Paris, le 22 décembre 1966, en deux exemplaires originaux.



en donde
R_1 es H o alquilo inferior (cadena alquílica compuesta de 1 a 4 átomos carbono);
R_2 es H, cadena de hidrocarburo saturada o insaturada, heteroalquilo (cadena saturada o insaturada que contiene carbono y por lo menos un heteroátomo, en donde ninguno de los dos heteroátomos están adyacentes. Las cadenas heteroalquílicas contienen de 1 a 18 átomos de carbono en cadena (carbono y heteroátomos) en cadena, anillo alifático carbocíclico (anillo de hidrocarburo saturado o insaturado. Los anillos alifáticos carbocíclicos no son aromáticos. Anillos alifáticos carbocíclicos son monocíclicos o son fusionados, espiro, o sistema de anillo bicíclicos conectados. Anillos alifáticos carbocíclicos monocíclicos contienen de 4 a 7 átomos de carbono), anillo alifático heterocíclico (anillo saturado o insaturado que contiene carbono de 1 a 4 heteroátomos en el anillo), anillo aromático (sistema de anillo hidrocarburo aromático. Los anillos aromáticos son sistemas de anillo monocíclico o bicíclico fusionado. Los anillos aromáticos contienen de 5 a 10 átomos de carbono) o anillo heteroaromático (anillo aromático que contiene carbono y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo);
X es 0 o S;
Y es 0, S o NH;
V es alquilo C_4 (cadena alquílica que tiene 4 átomos miembros de carbono) o heteroalquilo M_4 (cadena heteroalquílica que tiene 4 átomos miembros);
a es un enlace individual, enlace doble cis, 0 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 (cadena alquílica compuesta de 1 a 4 átomos carbono), o heteroalquilo inferior; en donde el alquilo inferior

antes mencionado es no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes 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 que se seleccionan del grupo que consiste de: hidroxilo, halo, tiol, y nitrilo; y R_4 es H, alquilo inferior (cadena alquílica compuesta de 1 a 4 átomos carbono) 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_l, heteroalquilo M_k, 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, k es un número entero de 3 a 7 ; m es un número entero de 0 a 5; n es un número entero de 2 a 5, ; p es un número entero de 0 a 3 ; 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 ésta.

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

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

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

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

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

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

13. Un compuesto para de glaucoma que comprende administrar a un humano u otro animal una cantidad segura y eficaz del mencionado compuesto que tiene la siguiente estructura:

antes mencionado es no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste de hidroxilo, halo, tiol, y amino, y en donde el heteroalquilo inferior antes mencionado es no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes, que se seleccionan del grupo que consiste de hidroxilo, halo, tiol, y nitrilo, y R_4 es H, alquilo inferior (cadena alquílica compuesta de 1 a 4 átomos de carbono), o heteroalquilo inferior;

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 arilo-C_6, heteroarilo-M_5, ciclo-G^*C_6, heterociclilo-G^*M_5, alquilo-S-C_6, o heteroalquilo-$G''M_5$, en donde I es un número entero de 0 a 7, k es un número entero de 3 a 7; m es un número entero de 0 a 5, n es un número entero de 2 a 5; p es un número entero de 0 a 3; G es 0 ó 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; y

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

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

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

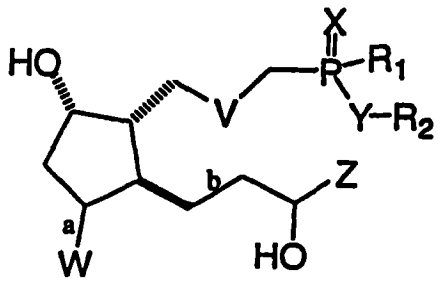
9. El compuesto de la Reivindicación 7 en donde el trastorno óseo antes mencionado es osteoporosis inducida por corticosteroide.

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

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

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

13. Un compuesto para el tratamiento de glaucoma que comprende administrar a un humano u otro animal una cantidad segura y eficaz del mencionado compuesto que tiene la siguiente estructura:



en donde
R_1 es H o alquilo inferior (cadena alquílica compuesta de 1 a 4 átomos carbono);
R_2 es H, cadena de hidrocarburo saturada o insaturada, heteroalquilo (cadena saturada o insaturada que contiene carbono y por lo menos un heteroátomo, en donde ninguno de los dos heteroátomos están adyacentes. Las cadenas heteroalquílicas contienen de 1 a 18 átomos de carbono en cadena (carbono y heteroátomos) en cadena, anillo alifático carbocíclico (anillo de hidrocarburo saturado o insaturado. Los anillos alifáticos carbocíclicos no son aromáticos. Anillos alifáticos carbocíclicos son monocíclicos o son fusionados, espiro, o sistema de anillo bicíclicos conectados. Anillos alifáticos carbocíclicos monocíclicos contienen de 4 a 7 átomos de carbono), anillo alifático heterocíclico (anillo saturado o insaturado que contiene carbono de 1 a 4 heteroátomos en el anillo), anillo aromático (sistema de anillo hidrocarburo aromático. Los anillos aromáticos son sistemas de anillo monocíclico o bicíclico fusionado. Los anillos aromáticos contienen de 5 a 10 átomos de carbono) o anillo heteroaromático (anillo aromático que contiene carbono y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo);
X es 0 o S;
Y es 0, S o NH;
V es alquilo C_4 (cadena alquílica que tiene 4 átomos miembros de carbono) o heteroalquilo M_4 (cadena heteroalquílica que tiene 4 átomos miembros);
a es un enlace individual, enlace doble cis, 0 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 (cadena alquílica compuesta de 1 a 4

átomos carbono), o heteroalquilo inferior; en donde el alquilo inferior antes mencionado es no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes *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 que se seleccionan del grupo que consiste de: hidroxilo, halo, tiol, y nitrilo; y R_4 es H, alquilo inferior (cadena alquílica compuesta de 1 a 4 átomos carbono) 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_l, heteroalquilo M_k, 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, k es un número entero de 3 a 7 ; m es un número entero de 0 a 5 ; n es un número entero de 2 a 5, ; p es un número entero de 0 a 3 ; 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 ésta.

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

Evaluation of Antibacterial Activity of Ethanolic Extract of Leaves of Ficus Religiosa Linn. Against Some Pathogenic Bacteria

Ficus religiosa Linn. (Moraceae) is a large tree found throughout India, commonly known as Peepal tree. Various parts of the plant are used in traditional medicine for the treatment of asthma, diarrhoea, dysentery, inflammation, ulcers, and skin diseases. The present study was undertaken to evaluate the antibacterial activity of the ethanolic extract of leaves of Ficus religiosa against some pathogenic bacteria. The leaves were collected, shade dried, powdered and extracted with ethanol by cold maceration. The extract was concentrated under reduced pressure and tested for antibacterial activity by the agar well diffusion method against Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa and Bacillus subtilis. Ciprofloxacin (5 µg) was used as the standard drug and ethanol as the control. The ethanolic extract showed significant zones of inhibition against all the tested organisms, with the largest zone against Staphylococcus aureus. The minimum inhibitory concentration was determined by the broth dilution method and found to be 250 µg/mL against Staphylococcus aureus and Bacillus subtilis, and 500 µg/mL against Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa. These results support the traditional use of Ficus religiosa leaves in infectious diseases and suggest the presence of antibacterial phytoconstituents in the ethanolic extract.

Keywords: Ficus religiosa, Moraceae, antibacterial activity, ethanolic extract, agar well diffusion, minimum inhibitory concentration, Staphylococcus aureus, Escherichia coli.

Introduction

Plants have been a source of medicines since ancient times and continue to be the basis of traditional systems of medicine in many parts of the world. The World Health Organization has estimated that a large proportion of the population in developing countries relies on traditional medicine for primary health care. Ficus religiosa Linn., belonging to the family Moraceae, is a large, sacred tree widely distributed in India and Southeast Asia. It is commonly known as Peepal tree and is also called Ashwattha or Bodhi tree. Various parts of the plant, including the leaves, bark, fruits and latex, are used in traditional medicine for the treatment of asthma, diarrhoea, dysentery, inflammation, ulcers, skin diseases and fever.

Phytochemical investigations have revealed the presence of alkaloids, flavonoids, tannins, steroids, triterpenoids and phenolic compounds in different parts of the plant. Several pharmacological activities have been reported, including antioxidant, anti-inflammatory, analgesic, antidiabetic and antimicrobial activities. However, the antibacterial activity of the leaves against a panel of pathogenic bacteria has not been studied in detail. The present study was undertaken to evaluate the antibacterial activity of the ethanolic extract of leaves of Ficus religiosa against some pathogenic bacteria.

Materials and Methods

Fresh leaves of Ficus religiosa were collected from the campus of the institute and identified by a botanist. The leaves were washed with distilled water, shade dried at room temperature and powdered in a mechanical grinder. The powder was extracted with ethanol by cold maceration for seven days with occasional shaking. The extract was filtered and concentrated under reduced pressure at 40 °C to obtain a semi-solid residue. The yield of the extract was calculated and stored in a refrigerator until use.

The antibacterial activity was tested by the agar well diffusion method. Nutrient agar was prepared, sterilized and poured into sterile Petri dishes. The test organisms, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa and Bacillus subtilis, were obtained from the culture collection and swabbed uniformly on the surface of the agar plates. Wells of 6 mm diameter were bored using a sterile cork borer. The extract was dissolved in ethanol to obtain concentrations of 250 µg/mL and 500 µg/mL. Ciprofloxacin (5 µg) was used as the standard drug and ethanol as the control. The plates were incubated at 37 °C for 24 hours and the zones of inhibition were measured in millimetres.

The minimum inhibitory concentration was determined by the broth dilution method. Serial two-fold dilutions of the extract were prepared in nutrient broth in sterile test tubes. Each tube was inoculated with a standardized suspension of the test organism and incubated at 37 °C for 24 hours. The lowest concentration showing no visible growth was recorded as the minimum inhibitory concentration. All experiments were carried out in triplicate and the results were expressed as mean values.

Results and Discussion

The yield of the ethanolic extract was found to be 7.2 % w/w of the dry powder. The extract showed significant antibacterial activity against all the tested organisms. The largest zone of inhibition was observed against Staphylococcus aureus, followed by Bacillus subtilis, Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa. The zones of inhibition produced by the extract were smaller than those produced by ciprofloxacin, but no activity was observed with the control. The minimum inhibitory concentration was found to be 250 µg/mL against Staphylococcus aureus and Bacillus subtilis, and 500 µg/mL against Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa.

The antibacterial activity of the extract may be attributed to the presence of phytoconstituents such as flavonoids, tannins and phenolic compounds, which are known to exert antimicrobial effects through various mechanisms. Flavonoids can inhibit bacterial nucleic acid synthesis and cytoplasmic membrane function, while tannins can precipitate bacterial proteins and inactivate enzymes. The higher activity against Gram-positive bacteria than against Gram-negative bacteria is consistent with the presence of an outer membrane in Gram-negative bacteria, which acts as a barrier to many antimicrobial agents.

Conclusion

The ethanolic extract of leaves of Ficus religiosa showed significant antibacterial activity against Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa and Bacillus subtilis. The minimum inhibitory concentration was found to be 250 µg/mL against Staphylococcus aureus and Bacillus subtilis, and 500 µg/mL against Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa. These results support the traditional use of Ficus religiosa leaves in infectious diseases and suggest the presence of antibacterial phytoconstituents in the ethanolic extract. Further studies are required to isolate and characterize the active principles responsible for the activity and to evaluate the in vivo efficacy and safety of the extract.