



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 410**

51 Int. Cl.:
C07D 221/04 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04005836 .4**
96 Fecha de presentación : **13.10.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1426361**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.06.2004**

54 Título: **Nueva composición que contiene un compuesto bicíclico y un glicérido.**

30 Prioridad: **15.10.1999 US 159549 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

73 Titular/es: **Sucampo AG.**
Graben 5
6300 Zug, CH

72 Inventor/es: **Ueno, Ryuji y**
Habe, Tsuyoshi

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 309 410 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nueva composición que contiene un compuesto bicíclico y un glicérido.

5 La presente invención se relaciona con una nueva composición consistente en un nuevo compuesto bicíclico y un glicérido y con un método para estabilizar el compuesto bicíclico, consistente en la etapa de mezclar el mismo con un glicérido.

Técnica anterior

10 Se ha aplicado ampliamente un glicérido en el ámbito médico y éste es útil como alimentación inmediata o como agente enteroprotector (JP-A-4-210631). Además, es también útil como solvente para diversos compuestos farmacéuticamente activos, tales como vitaminas D activas, diazepam, derivados de tiazol, prostaglandinas o flavonoides; como diluyente para una preparación en cápsulas; como vehículo de colirios, y como agente estabilizante (JP-A-53-50141, 15 JP-A-53-75320, EE.UU. 4.248.867, JP-A-55-136219, EE.UU. 4.247.702, JP-A-59-137413, JP-A-02-204417, JP-A-04-46122, EE.UU. 5.411.952, EE.UU. 5.474.979 y EE.UU. 5.981.607).

20 EP 0.353.917 describe compuestos tricíclicos que son intermediarios útiles en la síntesis de prostaglandinas. EP 0.532.218 se relaciona con un compuesto de lactol bicíclico para la producción de intermediarios de prostaglandinas. EP 0.347.243 se relaciona con el uso de un compuesto bicíclico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión.

25 Sin embargo, el estado de la técnica no dice nada sobre el efecto de los glicéridos sobre los nuevos compuestos bicíclicos farmacéuticamente activos.

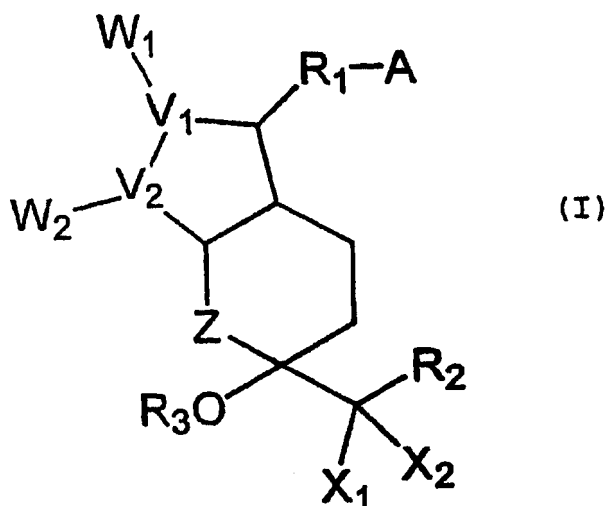
Resumen de la invención

30 El objeto de la presente invención es proporcionar una nueva composición consistente en un determinado compuesto bicíclico que tiene actividad farmacológica y un glicérido y un método para estabilizar el compuesto bicíclico mezclando el mismo con un glicérido.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que tiene una actividad farmacológica.

35 Este inventor estudió con el fin de mejorar la estabilidad de un nuevo compuesto bicíclico y vio que una composición consistente en el compuesto bicíclico y un glicérido puede conseguir el objetivo anterior.

En consecuencia, la presente invención proporciona una nueva composición consistente en un compuesto bicíclico representado por la fórmula (I):



donde:

65 A es $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ o una sal, éter, éster o amida del mismo;

X₁ y X₂ son átomos de halógeno;

ES 2 309 410 T3

V₁ y V₂ son átomos de carbono u oxígeno;

W₁ y W₂ son



- donde R₄ y R₅ son átomos de hidrógeno, hidroxilo, átomos de halógeno, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado o hidroxialquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, con la condición de que R₄ y R₅ no sean hidroxilo o alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado al mismo tiempo;

Z es un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno;

R₁ es un grupo hidrocarbonado alifático de cadena lineal o ramificada bivalente saturado o insaturado de 1-14 átomos de carbono que está sin sustituir o sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxilo, oxo, fenilo, naftilo, toliilo o xililo sustituido o sin sustituir o un grupo furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 2-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, indolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, quinazolinilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, bencimidazolilo, bencimidazonilo, benzotiazolilo o fenotiazinilo eventualmente sustituido;

R₂ es un grupo hidrocarbonado alifático de cadena lineal o ramificada saturado o insaturado de 1-14 átomos de carbono que está sin sustituir o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo oxo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, alcanoloxi C₁₋₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquiloxi C₃₋₆, fenilo, naftilo, toliilo o xililo sustituido o sin sustituir, feniloxi, naftiloxi, toliiloxi o xililoxi sustituido o sin sustituir, un grupo furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 2-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, indolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, quinazolinilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, bencimidazolilo, bencimidazonilo, benzotiazolilo o fenotiazinilo eventualmente sustituido, o un grupo furiloxi, tieniloxi, pirroliloxi, oxazoliloxi, isoxazoliloxi, tiazoliloxi, isotiazoliloxi, imidazoliloxi, pirazoliloxi, furazaniloxi, piraniloxi, piridiloxi, piridaziniloxi, pirimidiloxi, piraziniloxi, 2-pirroliniloxi, pirrolidiniloxi, 2-imidazoliniloxi, imidazolidiniloxi, 2-pirazoliniloxi, pirazolidiniloxi, piperidiniloxi, piperaziniloxi, morfoliniloxi, indoliloxi, benzotieniloxi, quinoliloxi, isoquinoliloxi, puriniloxi, quinazoliniloxi, carbazoliloxi, acridiniloxi, fenantridiniloxi, bencimidazoliloxi, bencimidazoniloxi, benzotiazoliloxi o fenotiaziniloxi eventualmente sustituido; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalcoxi C₃₋₆; fenilo, naftilo, toliilo o xililo sustituido o no sustituido, feniloxi, naftiloxi, toliiloxi o xililoxi sustituido o no sustituido, un grupo furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 2-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, indolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, pirinilo, quinazolinilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, bencimidazolilo, bencimidazonilo, benzotiazolilo o fenotiazinilo eventualmente sustituido o un grupo furiloxi, tieniloxi, pirroliloxi, oxazoliloxi, isoxazoliloxi, tiazoliloxi, isotiazoliloxi, imidazoliloxi, pirazoliloxi, furazaniloxi, piraniloxi, piridiloxi, piridaziniloxi, pirimidiloxi, piraziniloxi, 2-pirroliniloxi, pirrolidiniloxi, 2-imidazoliniloxi, imidazolidiniloxi, 2-pirazoliniloxi, pirazolidiniloxi, piperidiniloxi, piperaziniloxi, morfoliniloxi, indoliloxi, benzotieniloxi, quinoliloxi, isoquinoliloxi, puriniloxi, quinazoliniloxi, carbazoliloxi, acridiniloxi, fenantridiniloxi, bencimidazoliloxi, bencimidazoniloxi, benzotiazoliloxi o fenotiaziniloxi;

R₃ es un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftilo, toliilo o xililo sustituido o sin sustituir o un grupo furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 2-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, indolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, quinazolinilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, bencimidazolilo, bencimidazonilo, benzotiazolilo o fenotiazinilo eventualmente sustituido;

y un glicérido, y un método para estabilizar el compuesto bicíclico antes especificado disolviendo dicho compuesto en un glicérido.

La presente invención también proporciona un nuevo compuesto bicíclico representado por la anterior fórmula (I).

En la fórmula (I) anterior, el término "insaturado" en las definiciones de R₁ y R₂ pretende incluir al menos uno o más dobles enlaces y/o triples enlaces que están presentes aislados, por separado o seriadamente entre los átomos de carbono de las cadenas principales y/o laterales. Según la nomenclatura usual, un enlace insaturado entre dos

ES 2 309 410 T3

posiciones seriadas es representado indicando el número menor de las dos posiciones y un enlace insaturado entre dos posiciones distales es representado indicando ambas posiciones.

5 El término “hidrocarburo alifático inferior o medio” se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 14 átomos de carbono (para una cadena lateral, son preferibles de 1 a 3 átomos de carbono) y, preferiblemente, de 1 a 10, especialmente de 2 a 8, átomos de carbono para R₁ y de 1 a 10, especialmente de 1 a 8, átomos de carbono para R₂.

10 El término “átomo de halógeno” cubre flúor, cloro, bromo y yodo. Es particularmente preferible un átomo de flúor.

El término “inferior” a lo largo de la descripción pretende incluir un grupo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, a menos que se especifique en contrario.

15 El término “alquilo inferior” se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y hexilo.

20 El término “alcoxi inferior” se refiere a un grupo alquilo inferior-O, donde el alquilo inferior es como se ha definido antes.

El término “hidroxialquilo inferior” se refiere a un alquilo inferior según se ha definido antes que está sustituido con al menos un grupo hidroxilo, tal como hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo y 1-metil-1-hidroxietilo.

25 El término “alcanoiloxi inferior” se refiere a un grupo representado por la fórmula RCO-O-, donde RCO es un grupo acilo formado por oxidación de un grupo alquilo inferior como se ha definido antes, tal como acetilo.

30 El término “cicloalquilo inferior” se refiere a un grupo cíclico formado por ciclación de un grupo alquilo inferior según se ha definido antes, pero que contiene tres o más átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término “cicloalquilo inferior-O” se refiere a un grupo cicloalquilo inferior-O-, donde el cicloalquilo inferior es como se ha definido antes.

35 El término “arilo” puede incluir anillos hidrocarbonados aromáticos sin sustituir o sustituidos (preferiblemente grupos monocíclicos), por ejemplo fenilo, naftilo, toliilo y xililo. Son ejemplos de los sustituyentes un átomo de halógeno y haloalquilo inferior, donde el átomo de halógeno y el alquilo inferior son como se ha definido antes.

40 El término “ariloxi” se refiere a un grupo representado por la fórmula ArO-, donde Ar es arilo según se ha definido anteriormente.

45 El término “grupo heterocíclico” puede incluir un grupo heterocíclico de mono- a tricíclico, preferiblemente monocíclico, que es un anillo de 5 a 14, preferiblemente de 5 a 10 miembros, que tiene un átomo de carbono eventualmente sustituido y de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3, de 1 ó 2 tipos de heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Como ejemplos del grupo heterocíclico se incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, piridazino, pirimidilo, pirazinilo, 2-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolínilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, indolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, quinazolinilo, carbazolinilo, acridinilo, fanantridinilo, bencimidazolilo, bencimidazolinilo, benzotiazolilo y fenotiazinilo. Como ejemplos del sustituyente en este caso se incluyen halógeno y un grupo alquilo inferior sustituido con halógeno, donde el átomo de halógeno y el grupo alquilo inferior son como se ha descrito anteriormente.

50 El término “grupo heterocíclico-oxi” significa un grupo representado por la fórmula HcO-, donde Hc es un grupo heterocíclico como se ha descrito anteriormente.

55 El término “derivado funcional” de A incluye sales (preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables), éteres, ésteres y amidas.

60 Como “sales farmacéuticamente aceptables” adecuadas, se incluyen sales no tóxicas usadas convencionalmente, por ejemplo una sal con una base inorgánica, tal como una sal de metal alcalino (tal como una sal sódica y una sal potásica), una sal de metal alcalinotérreo (tal como una sal cálcica y una sal magnésica) y una sal de amonio; o una sal con una base orgánica, por ejemplo una sal de amina (tal como una sal de metilamina, una sal de dimetilamina, una sal de ciclohexilamina, una sal de bencilamina, una sal de piperidina, una sal de etilendiamina, una sal de etanolamina, una sal de dietanolamina, una sal de trietanolamina, una sal de tris(hidroximetil-amino)etano, una sal de monometilmonoetanolamina, una sal de procaína y una sal de cafeína), una sal de aminoácido básico (tal como una sal de arginina y una sal de lisina), una sal de tetraalquilamonio y similares. Estas sales pueden ser preparadas por un procedimiento convencional, por ejemplo a partir del ácido y de la base correspondiente o por intercambio salino.

ES 2 309 410 T3

Como ejemplos de los éteres se incluyen éteres de alquilo, por ejemplo éteres de alquilo inferior, como éter metílico, éter etílico, éter propílico, éter isopropílico, éter butílico, éter isobutílico, éter t-butílico, éter pentílico y éter 1-ciclopropiletílico, y éteres de alquilo medio o superior, tales como éter octílico, éter dietilhexílico, éter laurílico y éter cetílico; éteres insaturados, tales como éter olefílico y éter linolenílico; éteres de alqueno inferior, tales como éter vinílico y éter alílico; éteres de alquino inferior, tales como éter etínico y éter propínico; éteres de hidroxialquilo inferior, tales como éter hidroxietílico y éter hidroxisopropílico; éteres de alcoxi inferior-alquilo inferior, tales como éter metoximetílico y éter 1-metoxietílico; éteres de arilo eventualmente sustituidos, tales como éter fenílico, éter tosílico, éter t-butilfenílico, éter salicílico, éter 3,4-dimetoxifenílico y éter benzamidofenílico, y éteres de aril-alquilo inferior, tales como éter bencílico, éter tritílico y éter benzhidrónico.

Como ejemplos de los ésteres se incluyen ésteres alifáticos, por ejemplo ésteres de alquilo inferior, tales como éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, éster t-butílico, éster pentílico y éster 1-ciclopropiletílico; ésteres de alqueno inferior, tales como éster vinílico y éster alílico; ésteres de alquino inferior, tales como éster etínico y éster propínico; ésteres de hidroxialquilo inferior, tales como éster hidroxietílico; ésteres de alcoxi inferior-alquilo inferior, tales como éster metoximetílico y éster 1-metoxietílico; y ésteres de arilo eventualmente sustituidos, tales como, por ejemplo, éster fenílico, éster tosílico, éster t-butilfenílico, éster salicílico, éster 3,4-dimetoxifenílico y éster benzamidofenílico, y ésteres de arilo-alquilo inferior, tales como éster bencílico, éster tritílico y éster benzhidrónico. Son ejemplos de las amidas las mono- o dialquil(inferior)amidas, tales como metilamida, etilamida y dimetilamida; arilamidas, tales como anilida y toluidida, y alquil- o arilsulfonilamidas, tales como metilsulfonilamida, etilsulfonilamida y toilsulfonilamida.

El A preferido es $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ o sus sales, ésteres, éteres o amidas farmacéuticamente aceptables.

Una combinación preferida de X_1 y X_2 es aquella en la que al menos uno de X_1 y X_2 es un átomo de halógeno y más preferiblemente ambos son átomos de halógeno, especialmente átomos de flúor.

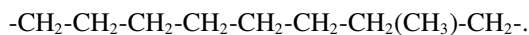
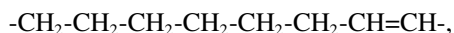
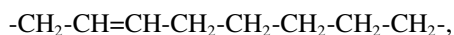
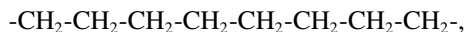
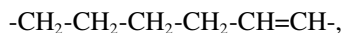
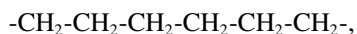
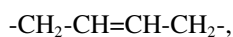
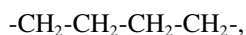
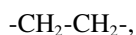
Un W_1 preferido es $=\text{O}$ o, cuando uno de R_4 y R_5 es hidrógeno, el otro es hidroxilo.

Un W_2 preferido es cuando R_4 y R_5 son ambos átomos de hidrógeno.

Preferiblemente, Z es un átomo de oxígeno.

Preferiblemente, R_1 es un residuo hidrocarbonado alifático inferior-medio bivalente saturado o insaturado no sustituido. Puede tener preferiblemente 1-10 átomos de carbono, más preferiblemente 2-8 átomos de carbono.

Como ejemplos de R_1 se incluyen, por ejemplo, los grupos siguientes:

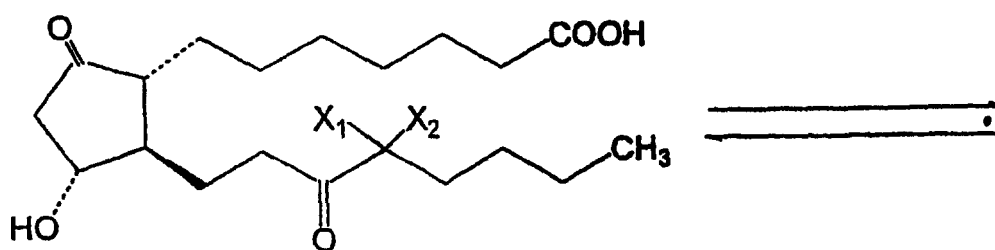


Preferiblemente, R_2 es un residuo hidrocarbonado alifático inferior-medio bivalente saturado o insaturado. Puede preferiblemente tener 1-10 átomos de carbono, más preferiblemente 1-8 átomos de carbono.

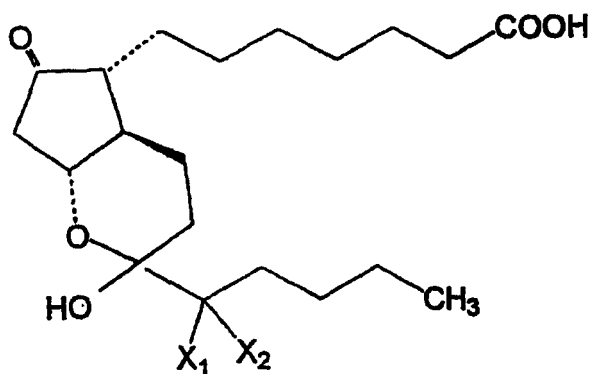
Preferiblemente, R₃ es un átomo de hidrógeno.

Los compuestos bicíclicos según la presente invención incluyen no sólo los compuestos representados por la anterior fórmula (I), sino también sus isómeros ópticos, isómeros estéricos e isómeros tautoméricos.

Se sabe que un compuesto bicíclico que tiene la fórmula mostrada a continuación (Tautómero II) puede estar en equilibrio con su isómero tautomérico, el compuesto 13,14-dihidro-15-cetoprostaglandina (Tautómero I) (USP 5.166.174, USP 5.225.439, USP 5.284.858, USP 5.380.709, USP 5.428.062 y US 5.886.034; estas referencias citadas son aquí incorporadas a modo de referencia).



Tautómero I



Tautómero II

Sin embargo, se ha descubierto que, en ausencia de agua, los compuestos tautoméricos anteriores existen predominantemente en forma del compuesto bicíclico. En medios acuosos, se cree que se producen enlaces de hidrógeno entre la molécula de agua y, por ejemplo, el grupo ceto de la cadena hidrocarbonada, impidiendo así la formación de anillos bicíclicos. Además, se cree que el (los) átomo(s) de halógeno de X₁ y/o X₂ promueve(n) la formación de anillos bicíclicos, tales como los compuestos 1 ó 2 que se dan a continuación. Las estructuras bicíclicas/monocíclicas, por ejemplo, pueden estar presentes en una proporción de 6:1 en D₂O, de 10:1 en CD₃OD-D₂O y de 96:4 en CDCl₃. En consecuencia, una realización preferida de la presente invención es la composición en la cual la forma bicíclica está presente en una proporción de bicíclica/monocíclica de al menos 50:50, preferiblemente de 90:10, o incluso mayor, hasta substancialmente la totalidad del compuesto en forma bicíclica; un 100% de compuesto bicíclico queda dentro de esta invención.

ES 2 309 410 T3

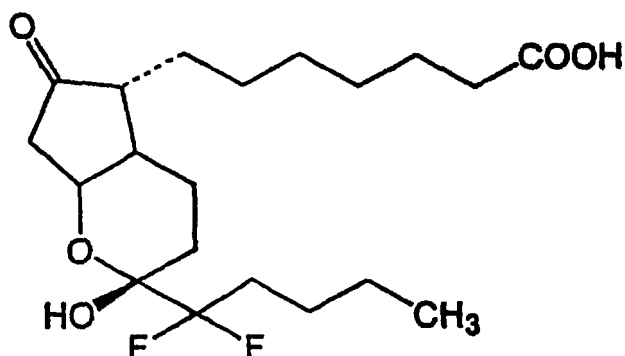
Una realización preferida del compuesto de la presente invención incluye los Compuestos 1 y 2 mostrados a continuación:

Compuesto 1:

5

10

15



20

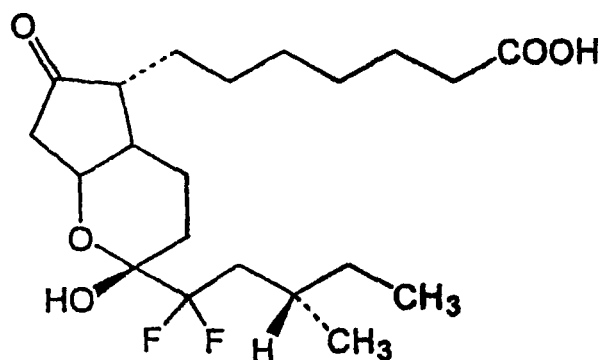
Ácido 7-[(1R,3R,6R,7R)-3-(1,1-difluoropentil)-3-hidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]nonan-8-on-7-il]heptanoico

Compuesto 2:

25

30

35



40

Ácido 7-[(1R,6R,7R)-3-[(3S)-1,1-difluoro-3-metilpentil]-3-hidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]nonan-8-on-7-il]heptanoico

Los compuestos poseen algunas actividades farmacológicas, tales como la broncodilatación.

El compuesto bicíclico antes descrito puede ser preparado según el procedimiento general indicado a continuación:

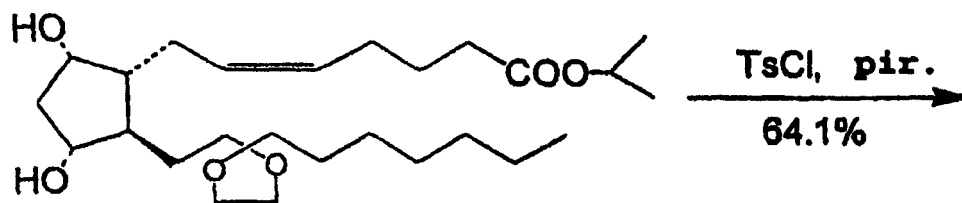
45

Preparación de 7-[(1S,3S,6S,7R)-3-heptil-3-hidroxibicyclo[4.3.0]nonan-8-on-7-il]hept-5-enoato de isopropilo y de 7-[(1S,3R,6S,7R)-3-heptil-3-hidroxibicyclo[4.3.0]nonan-8-on-7-il]hept-5-enoato de isopropilo

50

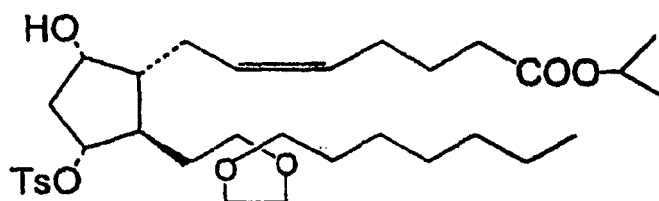
1. Preparación de (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-(3,3-etilendi-oxidecil)-5-hidroxi-3-(p-toluensulfonil)ciclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (2)

55



60

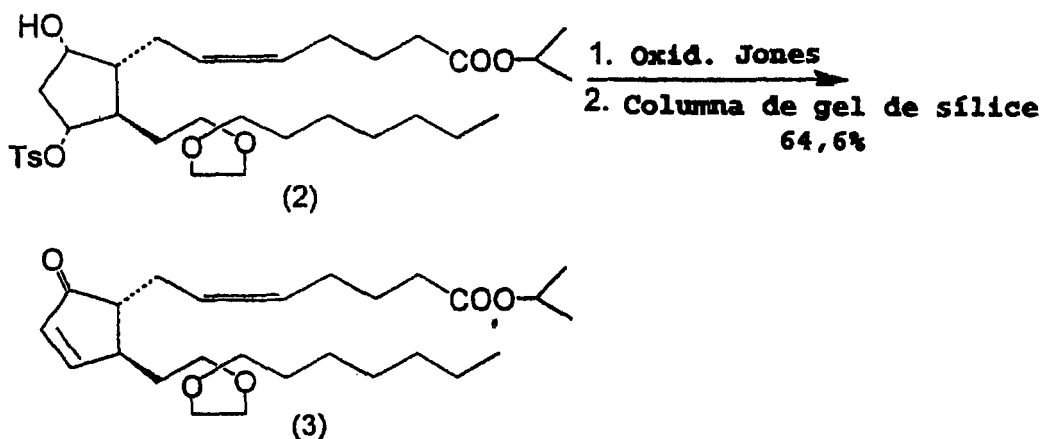
65



ES 2 309 410 T3

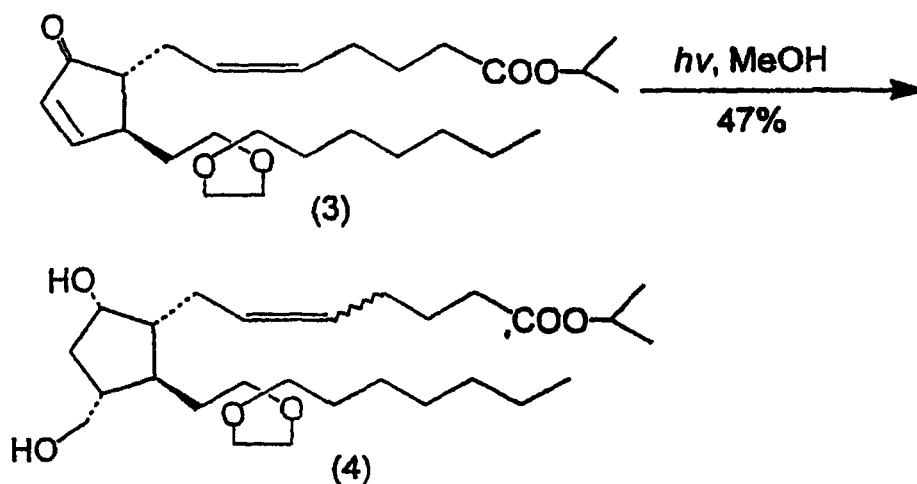
A una mezcla de piridina (0,77 g) y (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-(3,3-etilendioxicil)ciclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (1) (4,05 g) en diclorometano, se añadió una solución de cloruro de tosilo (1,86 g) en diclorometano a 0°C y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Durante la reacción se añadieron el cloruro de tosilo (5,58 g) y la piridina (2,31 g) cada uno en tres porciones. Después de las operaciones habituales, se cromatografió el residuo en gel de sílice, para obtener (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-(3,3-etilendioxicil)-5-hidroxi-3-(p-toluensulfoxi)ciclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (2). Rendimiento: 3,45 g, 64,1%.

2. Preparación de (Z)-7-[(1R,2S)-2-(3,3-etilendioxicil)-5-oxociclopent-3-enil]hept-5-enoato de isopropilo (3)



Se oxidó (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-(3,3-etilendioxicil)-5-hidroxi-3-(p-toluensulfoxi)ciclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (2) (1,72 g) en acetona a una temperatura de -40°C a -20°C con reactivo de Jones durante 4 horas. Después de las operaciones habituales, se pasó el producto bruto a través de una almohadilla de gel de sílice con n-hexano/acetato de etilo = 4/1. Se volvió a cromatografiar el producto en gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 4/1). Se obtuvo (Z)-7-[(1R,2S)-2-(3,3-etilendioxicil)-5-oxociclopent-3-enil]hept-5-enoato de isopropilo (3). Rendimiento: 0,81 g, 64,6%.

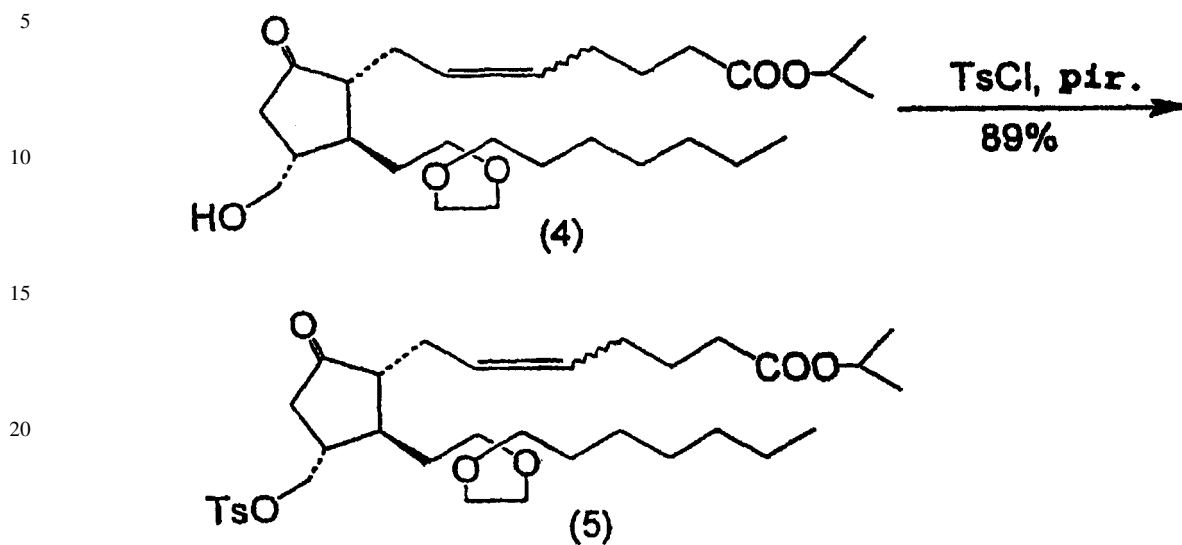
3. Preparación de 7-[(1R,2S,3R)-2-(3,3-etilendioxicil)-3-hidroximetil-5-oxociclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (4)



Se disolvieron (Z)-7-[(1R,2S)-2-(3,3-etilendioxicil)-5-oxociclopent-3-enil]hept-5-enoato de isopropilo (3) (0,81 g) y benzofenona en metanol. Bajo una atmósfera de argón, se irradió la solución con una lámpara de mercurio de alta presión de 300 W durante 4 horas y 40 minutos. Tras la evaporación del solvente, se cromatografió el producto bruto en gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 3/2), para obtener 7-[(1R,2S,3R)-2-(3,3-etilendioxicil)-3-hidroximetil-5-oxociclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (4). Rendimiento: 0,41 g, 47%.

ES 2 309 410 T3

4. Preparación de 7-[(1R,2S,3R)-2-(3,3-etilendioxidecil)-5-oxo-3-(p-toluensulfoximetil)ciclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (5)

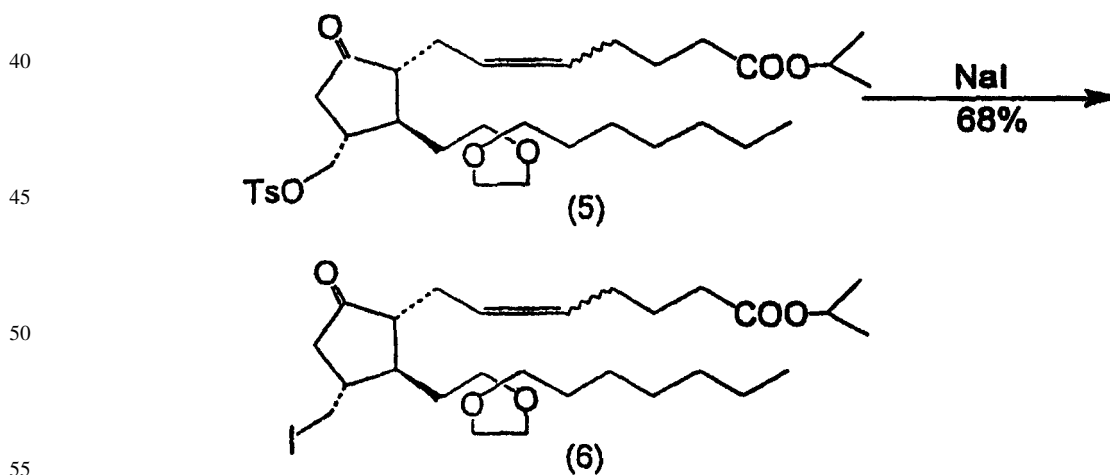


30

Se disolvieron 7-[(1R,2S,3R)-2-(3,3-etilendioxidecil)-3-hidroximetil-5-oxociclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (4) (0,21 g) y piridina (0,07 g) en diclorometano. Se añadió a esta solución cloruro de tosilo (0,17 g) a 0°C y se agitó la mezcla durante 72 horas. Después de las operaciones habituales, se cromatografió el producto bruto en gel de sílice para obtener 7-[(1R,2S,3R)-2-(3,3-etilendioxidecil)-5-oxo-3-(p-toluen-sulfoxi)metilciclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (5). Rendimiento: 0,25 g, 89%.

35

5. Preparación de 7-[(1R,2R,3R)-2-(3,3-etilendioxidecil)-3-yodometil-5-oxociclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (6)

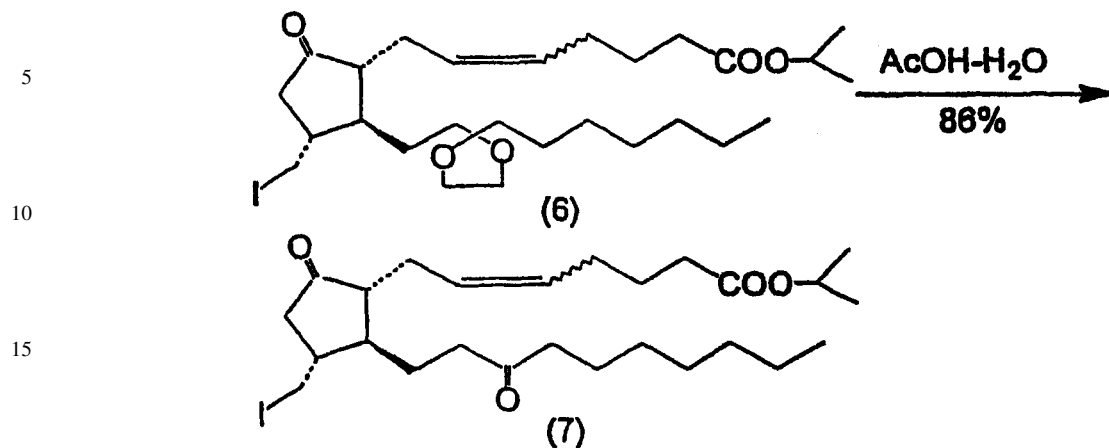


60

Se disolvió 7-[(1R,2S,3R)-2-(3,3-etilendioxidecil)-5-oxo-3-(p-toluensulfoxi)metilciclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (5) (0,25 g) en acetona y se añadió yoduro de sodio (0,12 g). Se sometió la mezcla a reflujo durante 3 horas. Se añadió yoduro de sodio (0,097 g) a la mezcla y se sometió la mezcla a reflujo durante 80 minutos más. Después de las operaciones habituales, se cromatografió el producto bruto en gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 5/1), para obtener 7-[(1R,2R,3R)-2-(3,3-etilendioxidecil)-3-yodometil-5-oxociclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (6). Rendimiento: 0,16 g, 68%.

65

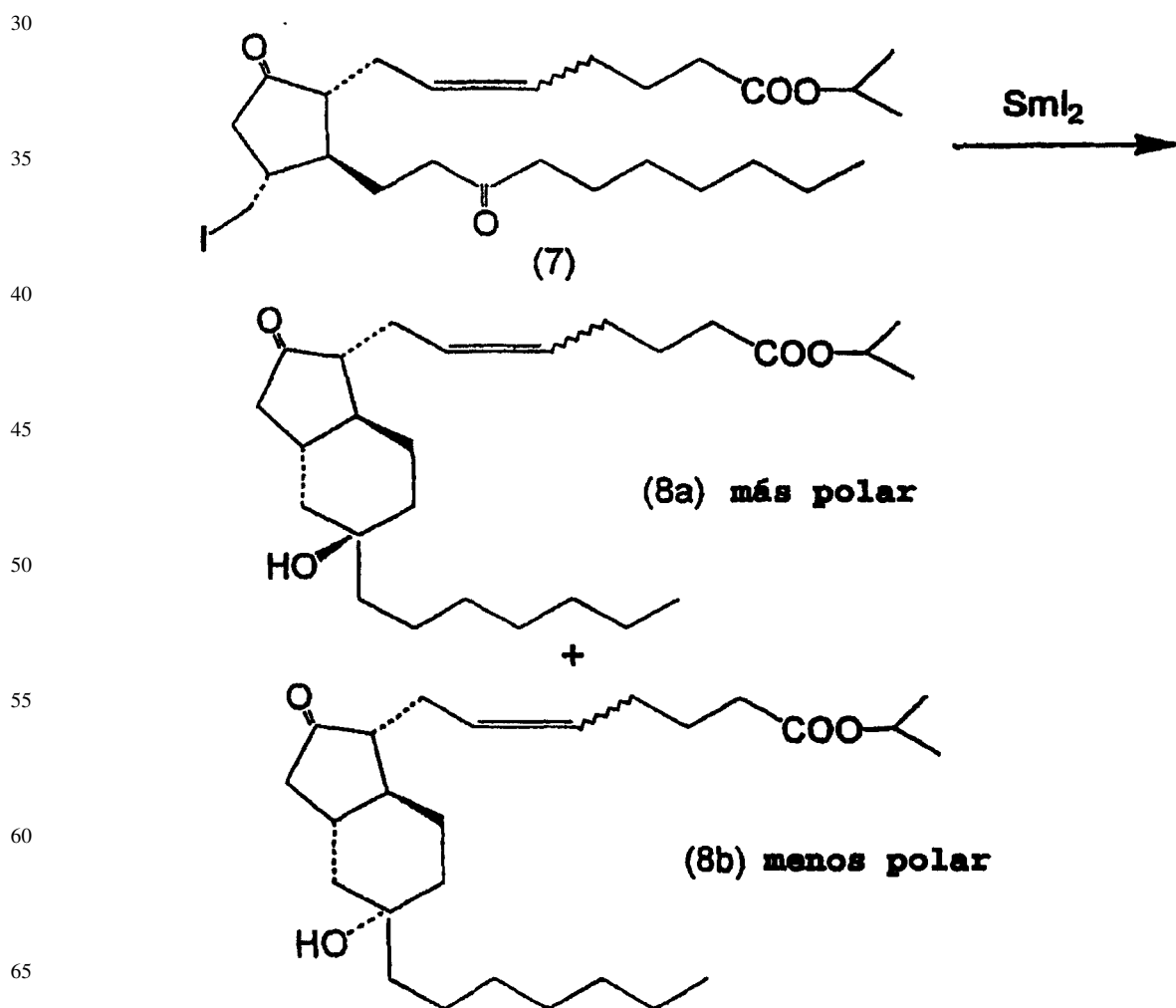
6. Preparación de 7-[(1R,2R,3R)-3-yodometil-5-oxo-2-(3-oxodecil)ciclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (7)



20 Se disolvió 7-[(1R,2R,3R)-2-(3,3-etilendioxi-decil)-3-yodometil-5-oxociclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (6) (0,16 g) en un solvente mixto de ácido acético/agua/tetrahidrofurano (3/1/1). Se agitó la mezcla durante 20 horas a temperatura ambiente y durante 2,5 horas a 50°C. Tras la evaporación del solvente, se cromatografió el residuo obtenido en gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 1/1), para obtener 7-[(1R,2R,3R)-3-yodometil-5-oxo-2-(3-oxodecil) ciclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (7). Rendimiento: 0,13 g, 86%.

25

7. Preparación de 7-[(1S,3S,6S,7R)-3-heptil-3-hidroxi-bi-ciclo[4.3.0]nonan-8-on-7-il]hept-5-enoato de isopropilo (8a) y 7-[(1S,3R,6S,7R)-3-heptil-3-hidroxi-bi-ciclo[4.3.0]nonan-8-on-7-il]hept-5-enoato de isopropilo (8b)



Se disolvieron 7-[(1R,2R,3R)-3-yodometil-2-(3-oxodecil)-5-oxociclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (7) (0,0574 g) y dicloruro de zirconoceno en tetrahidrofurano. Se sonicó la mezcla bajo una corriente de argón para purgar el aire de la mezcla. Se añadió a la mezcla yoduro de samario en tetrahidrofurano (0,1 M, 2,1 ml) gota a gota. Se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió luego ácido clorhídrico (0,1 M, 1 ml).
 5 Después de las operaciones habituales, se cromatografió el producto bruto en gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 5/1). Se obtuvieron dos productos bicíclicos, uno más polar (8a) y su epímero menos polar (8b), y el material de partida (7), como sigue:

7-[(1S,3S,6S,7R)-3-heptil-3-hidroxibiciclo[4.3.0]nonan-8-on-7-il]hept-5-enoato de isopropilo (8a) y 7-[(1S,3R,6S,7R)-3-heptil-3-hidroxibiciclo[4.3.0]nonan-8-on-7-il]hept-5-enoato de isopropilo (8b): Rendimiento de 8(a): 5,1 mg; rendimiento de 8(b): 7,2 mg. Recuperación del material de partida (7): 26,7 mg.

A continuación, se representa una síntesis teórica para el compuesto representado por la Fórmula (I), donde Z es un átomo de azufre y W₁ es un grupo -OH:

15

20

25

30

35

40

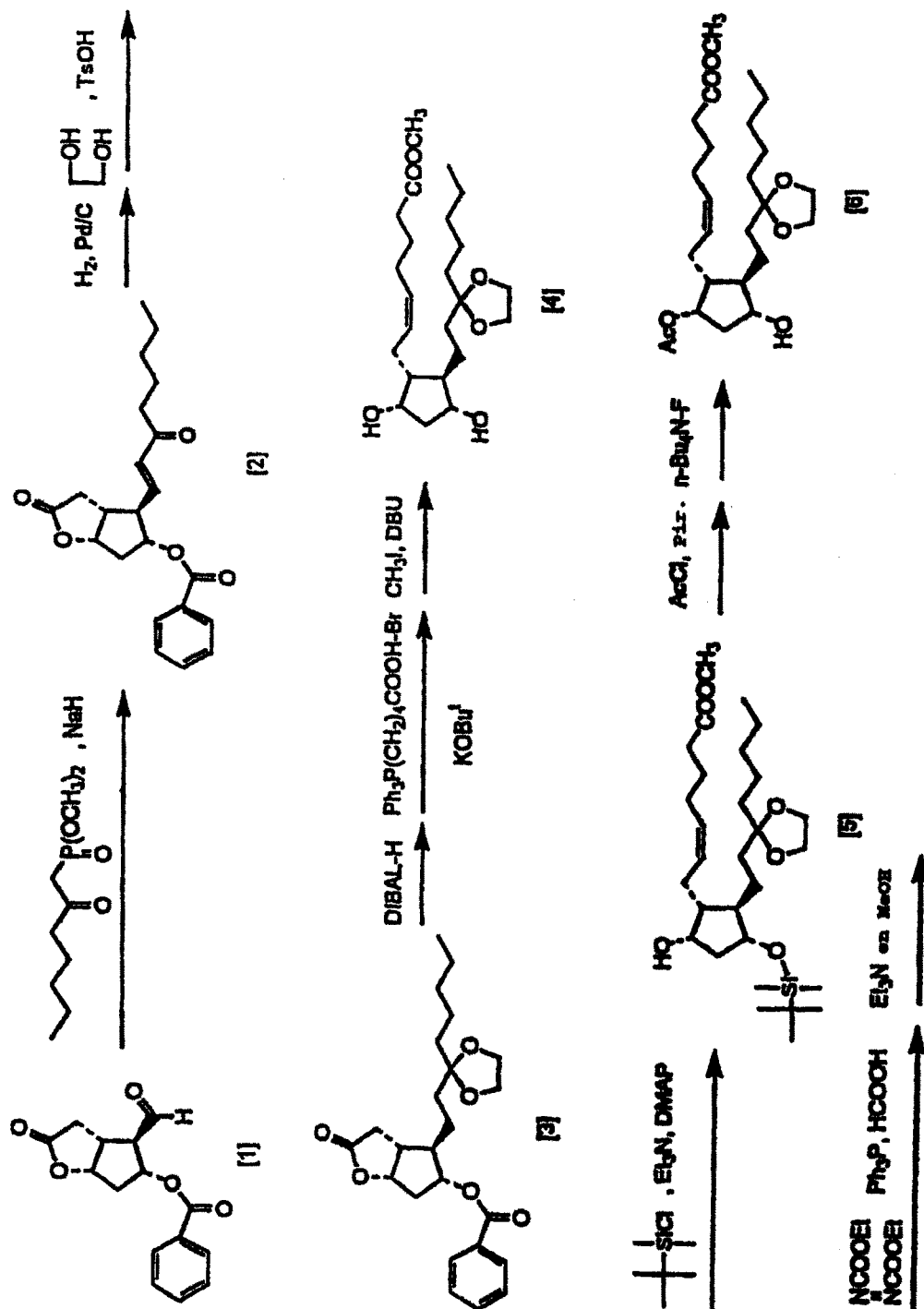
45

50

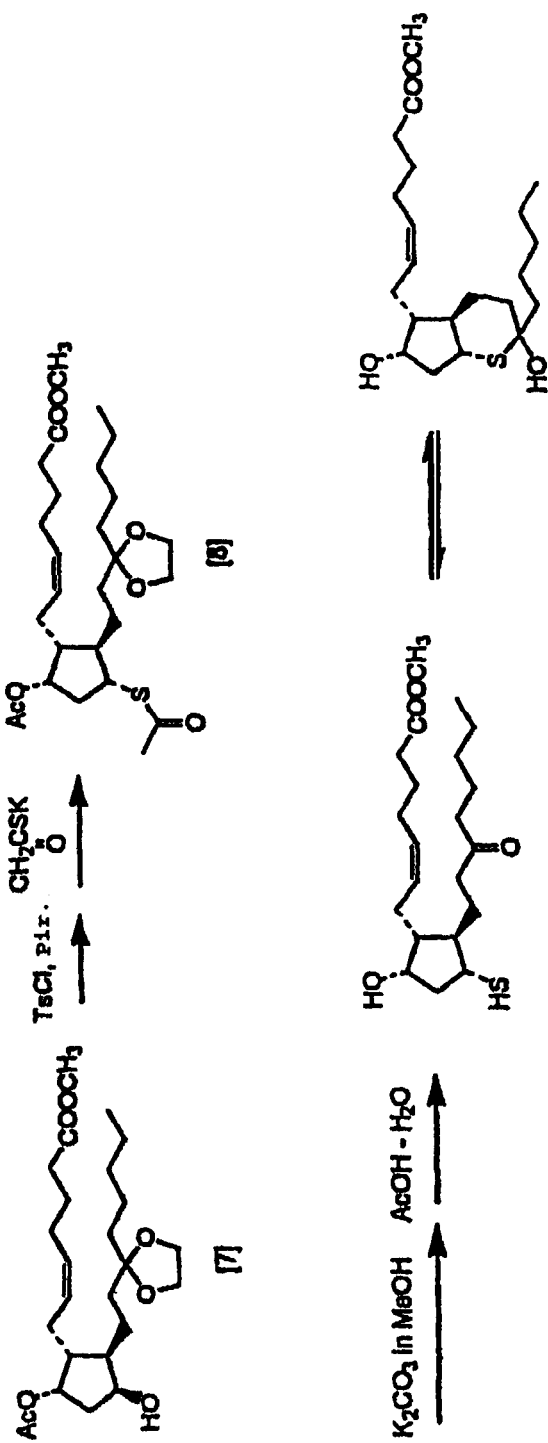
55

60

65



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



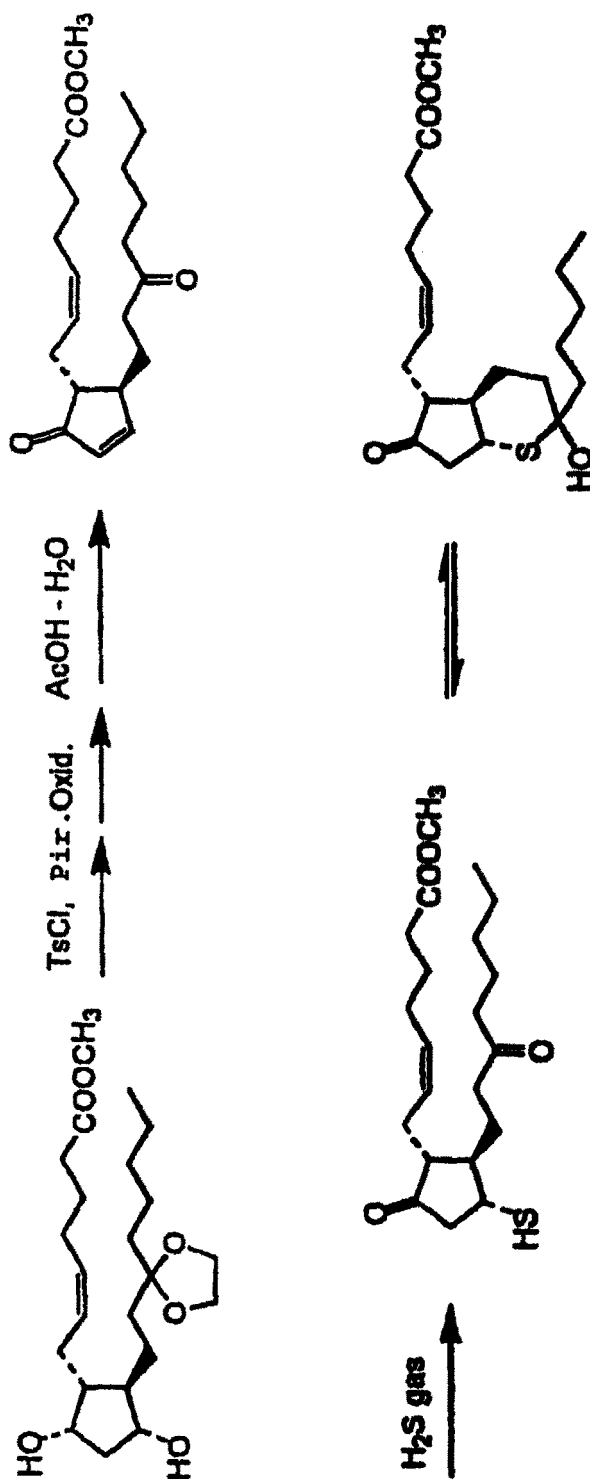
[9] 11-T1a-POF

- n-Bu₄N-F: fluoruro de tetrabutilamonio
- DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- DIBAL-H: hidruro de diisobutilaluminio
- DMAP: 4-dimetilaminopiridina
- NaBH₄: borohidruro de sodio

ES 2 309 410 T3

Se representa a continuación una síntesis teórica para un compuesto representado por la Fórmula (I) donde Z es un átomo de azufre y W₁ es ceto:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



Se representa a continuación una síntesis teórica para un compuesto representado por la Fórmula (I) donde Z es un átomo de azufre, W₁ es ceto y X₁ y X₂ son átomos de flúor:

5

10

15

20

25

30

35

40

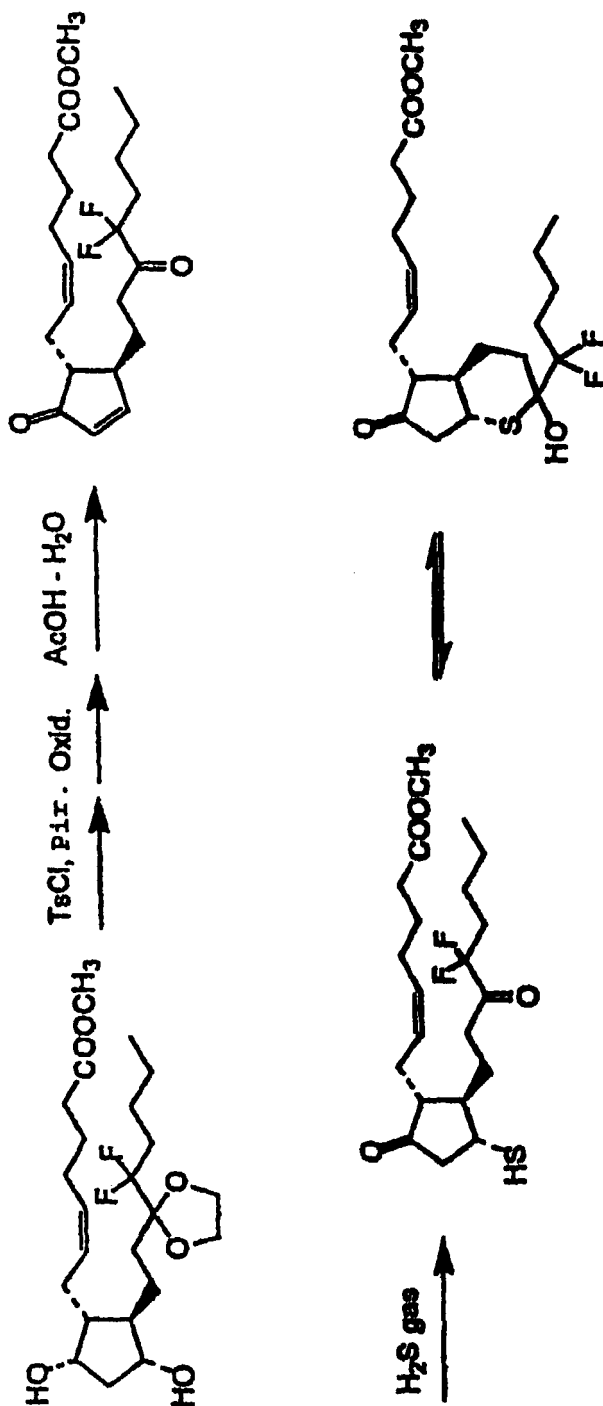
45

50

55

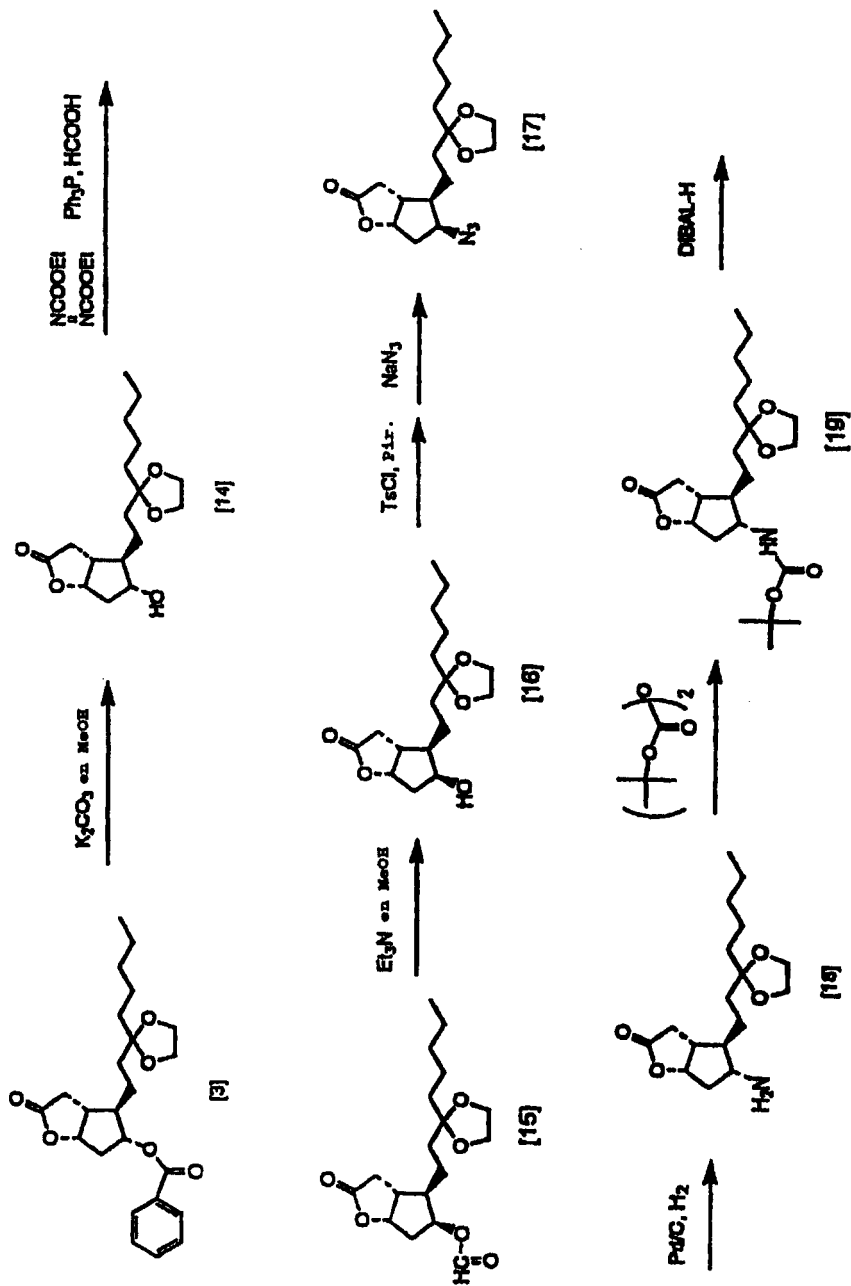
60

65

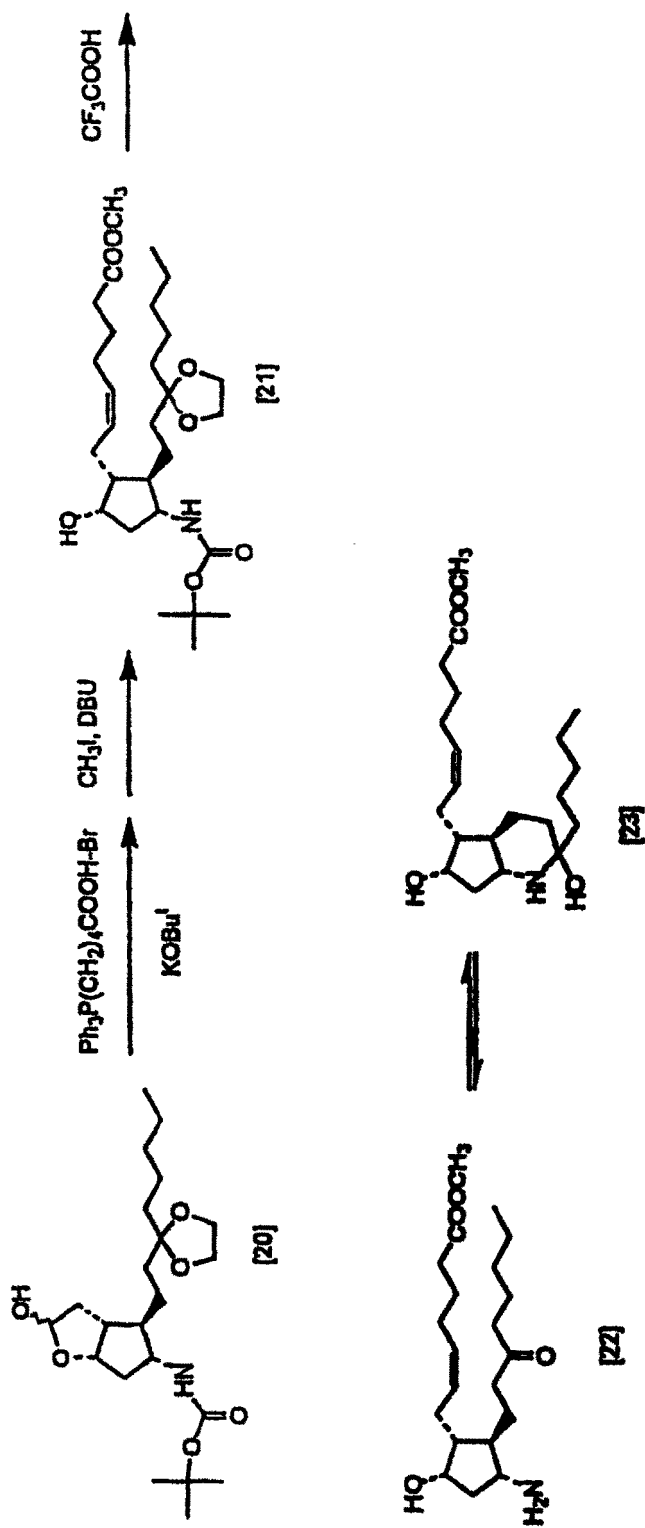


Se representa a continuación una síntesis teórica para un compuesto representado por la Fórmula (I) donde Z es un átomo de nitrógeno:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

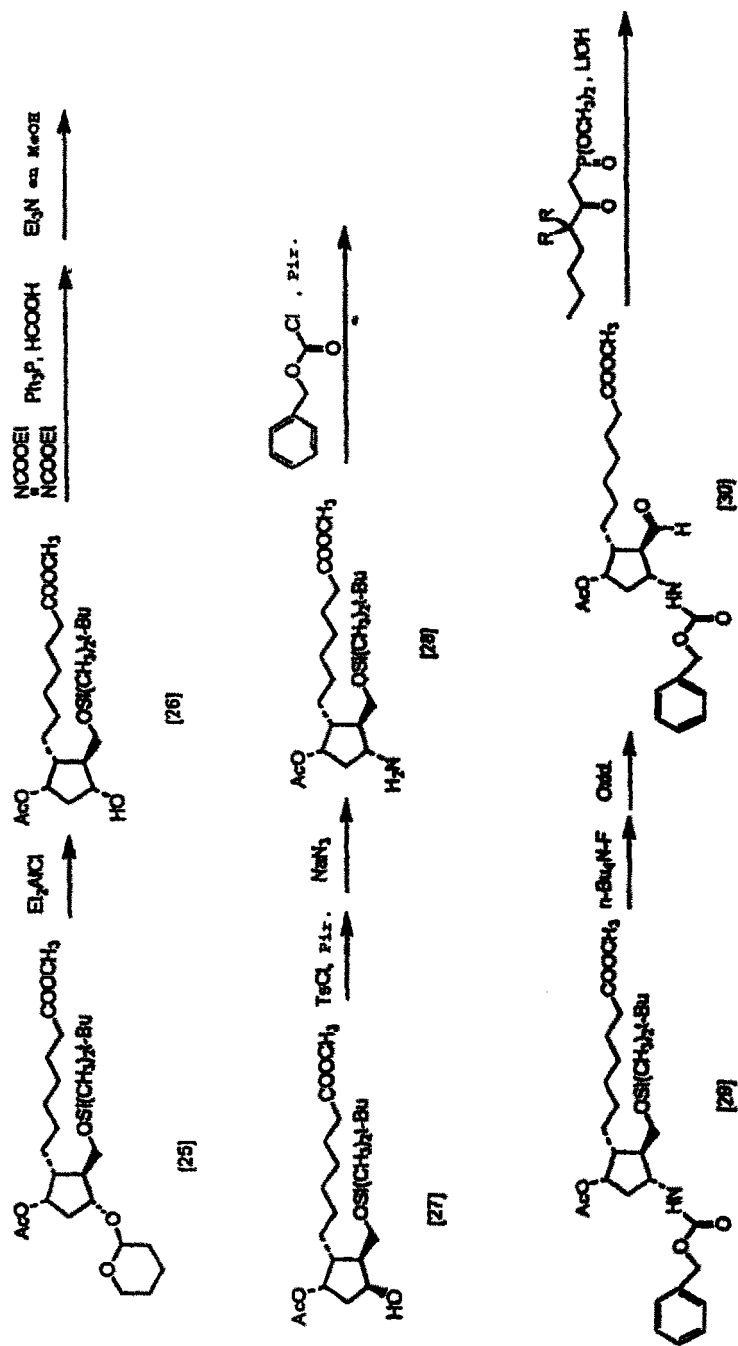


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

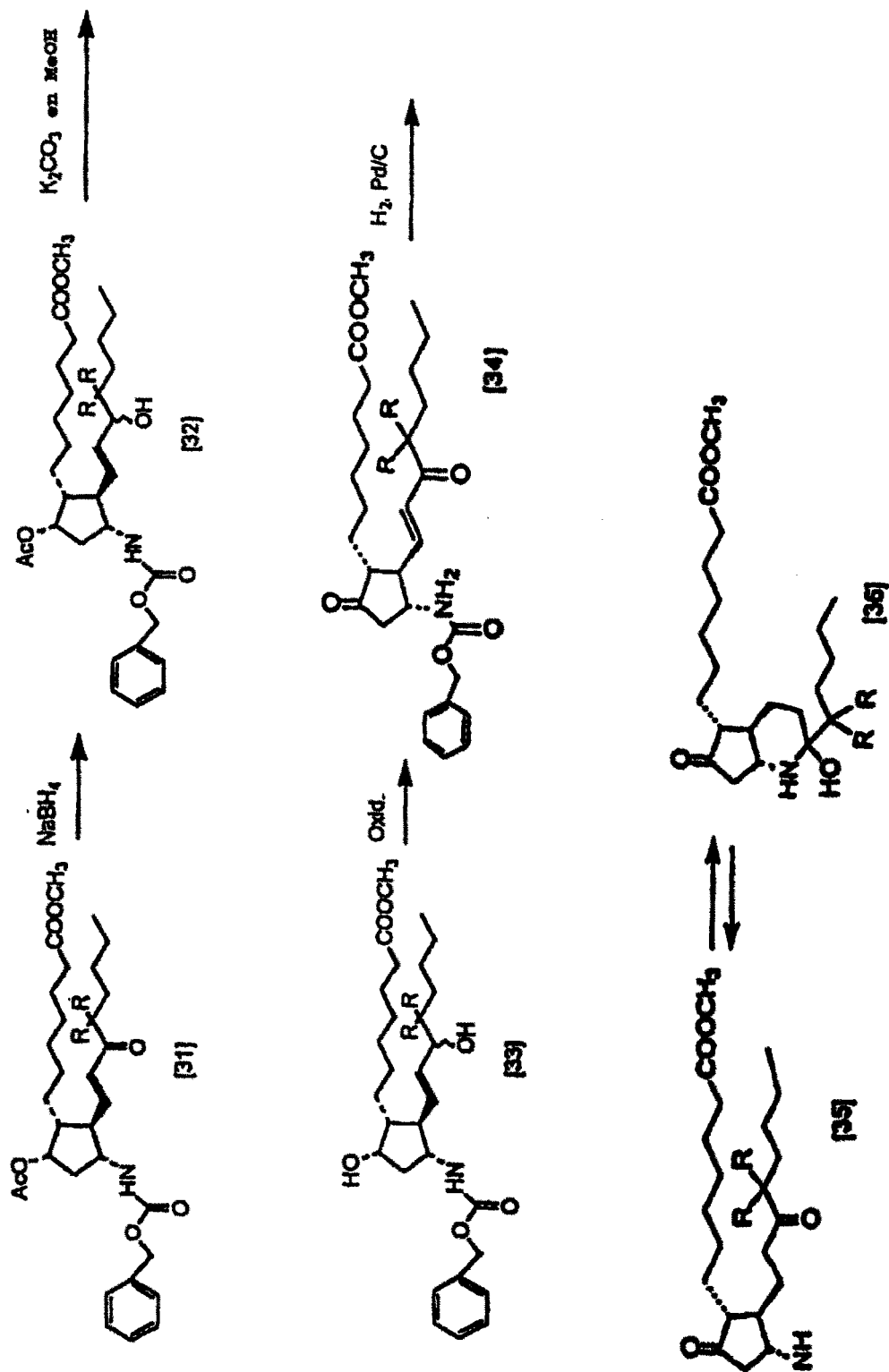


Se representa a continuación otra síntesis teórica de un compuesto representado por la Fórmula (I) donde Z es un átomo de nitrógeno:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



R - H o F

ES 2 309 410 T3

Las preparaciones de la presente invención no están concebidas para limitarla y se pueden emplear medios adecuados de protección, oxidación, reducción y similares.

La composición de la presente invención consiste en el compuesto bicíclico antes descrito y un glicérido. Como ejemplos del glicérido usado en la presente invención, se incluyen un glicérido de un ácido graso saturado o insaturado, que puede tener una cadena ramificada. El ácido graso preferido es un ácido graso de cadena media o de cadena superior de al menos C6, preferiblemente de C6-24, átomos de carbono, por ejemplo ácido caproico (C6), ácido caprílico (C8), ácido cáprico (C10), ácido láurico (C12), ácido mirístico (C14), ácido palmítico (C16), ácido palmitoleico (C16), ácido esteárico (C18), ácido oleico (C18), ácido linoleico (C18), ácido linolénico (C18), ácido ricinoleico (C18) y ácido araquídico (C20).

Además, se pueden usar 2 o más glicéridos como mezcla.

Son ejemplos de la mezcla de glicéridos una mezcla de triglicérido del ácido caprílico y de triglicérido del ácido cáprico, aceites vegetales tales como el aceite de ricino, el aceite de maíz, el aceite de oliva, el aceite de sésamo, el aceite de colza, el aceite para ensaladas, el aceite de semillas de algodón, el aceite de camelia, el aceite de cacahuete, el aceite de palma y el aceite de girasol.

La composición de la presente invención puede ser generalmente preparada disolviendo o mezclando el compuesto bicíclico antes descrito en el glicérido. Cuando es difícil disolver el compuesto bicíclico directamente en el glicérido, se puede disolver cada uno de ellos en un solvente en el que ambos sean solubles, respectivamente, y luego se pueden combinar las soluciones. En esta realización, se puede eliminar el solvente a vacío.

Según la presente invención, la cantidad del glicérido en relación a la del compuesto bicíclico no está limitada, en la medida en que se consiga el objeto de la invención, es decir, la estabilización del compuesto bicíclico. En general, se pueden emplear 1-5.000.000 partes en peso, preferiblemente 5-1.000.000 partes en peso y más preferiblemente 10-500.000 partes en peso del glicérido por parte en peso del compuesto bicíclico.

La composición de la presente invención puede contener otro solvente oleoso. Como ejemplos de otros solventes oleosos, se pueden incluir aceites minerales, tales como parafina líquida y parafina líquida ligera, tocoferol y similares.

La proporción de los glicéridos con respecto al otro solvente oleoso no está limitada. Los glicéridos pueden estar presentes en una cantidad que mejore al menos la estabilidad de la composición bicíclica de la presente invención. La proporción de los glicéridos en el solvente oleoso total es de al menos el 1% v/v, preferiblemente no más del 5% v/v.

En una realización preferida, la composición de la presente invención está substancialmente libre de agua. El término "substancialmente libre de agua" significa que la composición no contiene agua intencionadamente añadida. Se entiende que muchos materiales contienen agua que, o bien es captada de la atmósfera, o bien está presente como complejo de coordinación en su estado normal. Puede haber presencia de agua captada por materiales higroscópicos o presente como hidrato en las composiciones de esta realización. Según la realización, cualquier agua que esté presente en la composición no debe estar presente en cantidades tales que el agua tenga un efecto deletéreo sobre la composición de la presente invención.

La composición de la presente invención puede contener también aditivos fisiológicamente aceptables que no produzcan efectos adversos sobre la estabilidad del compuesto de fórmula (I). Entre los aditivos que se pueden emplear en la presente invención, se incluyen, aunque sin limitación, excipientes, diluyentes, rellenos, solventes, lubricantes, adyuvantes, ligantes, desintegrantes, revestimientos, agentes encapsulantes, bases para ungüentos, bases para supositorios, aerosoles, emulsores, agentes dispersantes, suspensiones, agentes incrementadores de la viscosidad, agentes isotónicos, tampones, agentes analgésicos, conservantes, antioxidantes, correctores, sabores, colorantes y agentes funcionales, tales como ciclodextrina, y polímeros biológicamente degradables. Los detalles de los aditivos pueden ser seleccionados entre los descritos en cualquiera de los libros de texto generales del ámbito farmacéutico. Además, la composición de la presente invención puede contener también otro ingrediente farmacéuticamente activo.

La composición de la presente invención puede ser formulada de un modo convencional. Puede estar en una forma adecuada para administración oral, mediante supositorio o inyección o para administración tópica, tal como colirios o ungüentos. Especialmente, son preferibles composiciones adecuadas para administración oral, tales como composiciones encapsuladas, y composiciones adecuadas para administración tópica, tales como colirios.

La presente invención será explicada con más detalle por medio de los ejemplos siguientes, que se ilustran únicamente a modo de ejemplo y nunca pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

Se disolvieron los compuestos 1 y 2 antes descritos en el triglicérido de ácido graso de cadena media (TCM)³ en la cantidad que se muestra en la siguiente Tabla 1, respectivamente. Se puso cada una de las soluciones en un recipiente hecho de vidrio verde y se guardó a 40°C. Se determinó el curso temporal del contenido de los compuestos 1 y 2 en las soluciones por el método de HPLC. El triglicérido de ácido graso de cadena media aquí empleado era una mezcla

ES 2 309 410 T3

de triglicérido de ácido caprílico y triglicérido de ácido cáprico (85:15). Al mismo tiempo, se puso cada uno de los compuestos 1 y 2 por sí solos (sin disolverlos en el solvente) en el recipiente como antes y se guardó a 40°C para disponer de un estudio control.

5 (1) En ausencia de solvente, se determinó el contenido del compuesto como sigue (método de HPLC).

10 Se pesaron con precisión aproximadamente 0,025 g de cada uno de los compuestos 1 y 2 guardados y de los compuestos 1 y 2 patrón y se añadieron alícuotas exactamente de 5 ml de una solución de patrón interno a los compuestos pesados respectivos. Se obtuvieron entonces las preparaciones de ensayo y estándar añadiendo acetonitrilo (grado de cromatógrafo líquido), para obtener la cantidad total precisa de 10 ml de cada una. Se cargaron 10 µl de cada una de las preparaciones de ensayo y estándar en el cromatógrafo líquido y se determinó el contenido del compuesto por el método del patrón interno con una curva de calibración de un punto.

15

$$\text{Contenido (\%)} = \frac{Q_T}{Q_S} \times W_s \times \frac{100}{W_T}$$

20 W_s : Cantidad del compuesto en la preparación estándar (mg).

W_T : Cantidad del compuesto 1 ó 2 en la preparación de ensayo.

25 Q_S : Razón de áreas pico del compuesto en la preparación estándar con respecto al patrón interno.

Q_T : Razón de áreas pico del compuesto en la preparación de ensayo con respecto al patrón interno.

30 *Condiciones de medición*

Detector: Espectrofotómetro de absorción ultravioleta (longitud de onda: 294 nm).

35 Columna: Un tubo inoxidable que tiene aproximadamente 5 mm de diámetro interno y aproximadamente 25 cm de longitud, empaquetado con 5 µm de gel de octadecilsililsílico para cromatógrafo líquido.

Temperatura de la columna: Estable a alrededor de 35°C.

40 Fase móvil: Solución mixta de acetonitrilo (grado de cromatógrafo líquido)/acetato de sodio acuoso (0,01 mol/l)/ácido acético glacial (800:200:1).

(2) En presencia de solvente, se determinó el contenido del compuesto como sigue (método de HPLC).

45 En base al valor expresado en la Tabla 1, se pesó con precisión una cantidad de la solución correspondiente a 36 µg del compuesto 1 ó 2. Se añadió exactamente 1,0 ml de una solución de patrón interno y se añadió luego acetato de etilo (grado de cromatógrafo líquido), para obtener una cantidad total de 10 ml de cada. Se concentró 0,1 ml de cada solución a vacío a sequedad, para obtener la preparación de ensayo.

50 Se pesaron con precisión 18 mg de cada uno de los compuestos patrón respectivos y se mezclaron con acetato de etilo (grado de cromatógrafo líquido), para obtener una cantidad total exacta de 50 ml de cada. Se midieron 1,0 ml de la solución y 10,0 ml de la solución de patrón interno con precisión y se mezclaron con acetato de etilo (grado de cromatógrafo líquido), para obtener una cantidad total de 100 ml de cada. Se concentró a vacío 0,1 ml de cada solución a sequedad, para obtener la preparación estándar.

55 Se añadieron a las preparaciones de ensayo y estándar 0,1 ml de reactivo de marcaje fluorescente y 0,85 ml de catalizador de marcaje fluorescente, respectivamente, y se agitó la mezcla y se la hizo reaccionar a temperatura ambiente durante más de 30 minutos. Se añadieron alícuotas de 0,05 ml de acetonitrilo (grado de cromatógrafo líquido) que contenía un 2% de ácido acético a las mezclas de reacción respectivas, se agitó y se dejó luego reposar durante más de 30 minutos, para obtener las soluciones de ensayo y estándar.

60 Se cargaron 10 µl de cada una de las soluciones de ensayo y estándar en el cromatógrafo líquido y se determinó el contenido de los compuestos respectivos por el método del patrón interno con una curva de calibración de un punto.

65

$$\text{Contenido (\%)} = \frac{Q_T}{Q_S} \times W_s \times \frac{100}{18}$$

ES 2 309 410 T3

W_s: Cantidad del compuesto en la preparación estándar (mg).

Q_s: Razón de áreas pico del compuesto en la preparación estándar con respecto al patrón interno.

5 Q_T: Razón de áreas pico del compuesto en la preparación de ensayo con respecto al patrón interno.

Condiciones de medición

10 Detector: Espectrofotómetro fluorescente (longitud de onda de excitación 259 nm, longitud de onda fluorescente 394 nm).

Columna: Un tubo inoxidable que tiene aproximadamente 5 mm de diámetro interno y aproximadamente 25 cm de longitud, empaquetado con 5 μm de gel de octadecilsililsílice para cromatógrafo líquido.

15 Temperatura de la columna: Estable a alrededor de 35°C.

Fase móvil: Solución mixta de acetonitrilo (grado de cromatógrafo líquido)/metanol (grado de cromatógrafo líquido)/acetato de sodio acuoso (0,05 mol/l) (4:11:5).

20 En la siguiente Tabla 1 se muestran los resultados.

25

(Tabla pasa a página siguiente)

30

35

40

45

50

55

60

65

TABLA 1

Curso temporal de los contenidos de los compuestos 1 y 2 guardados a 40°C (%)											
Compuesto	Solvente	Inicial	6 días	7 días	14 días	28 días	38 días	90 días	191 días		
Compuesto 1	Cristal	100	-	97,2	94,1	87,4	-	-	-		
	TCM ¹⁾	100	-	-	101,4	-	102,1	100,9	-		
Compuesto 2	Cristal	100	84,5	-	75,0	53,4	-	-	-		
	TCM ²⁾	100	-	-	99,6	98,9	-	-	-	99,6	

1) Compuesto 1/solvente: 0,36 mg/g.
2) Compuesto 2/solvente: 0,12 mg/g.
3) Mezcla de triglicérido del ácido caprílico y triglicérido del ácido cáprico (85:15).

ES 2 309 410 T3

Por los resultados mostrados en la Tabla 1, se demostró que la estabilidad de los compuestos 1 y 2 mejoraba significativamente mezclándolos con el glicérido según la presente invención.

5 Ejemplo 2

Se disolvió el compuesto 1 antes descrito en diversos solventes en la cantidad mostrada en la siguiente Tabla 2, respectivamente. Se puso cada una de las soluciones en un recipiente hecho de polietileno de baja densidad ("LDPE"), vidrio verde o acero inoxidable y se guardaron a 40°C. Se determinó el contenido del compuesto 1 en las soluciones
 10 después de cuatro semanas por el método de HPLC según el punto (2) antes descrito del Ejemplo 1, excepto por la utilización de la composición mostrada en la siguiente Tabla 2.

En la siguiente Tabla 2, se muestran los resultados.

15

TABLA 2

20

Estabilidad del compuesto 1 guardado a 40°C durante 4 semanas en diversos solventes			
Conc. de compuesto 1	Solvente	Recipiente	% del inicial
			4 semanas después
10 µg/ml	TCM ¹⁾	LDPE ²⁾	100,8
20 µg/ml	TCM	Vidrio verde	99,5
20 µg/ml	TCM	Acero inoxidable	99,5
20 µg/ml	Aceite de Ricino	LDPE	102,9
20 µg/ml	Aceite de maíz	LDPE	99,6
20 µg/ml	Aceite de oliva	LDPE	99,0
20 µg/ml	Aceite de sésamo	LDPE	100,1
20 µg/ml	Agua diluida	Vidrio verde	39,6
10 µg/ml	Solución salina	Vidrio verde	18,0
1) TCM: mezcla de triglicérido de ácido caprílico y tri- glicérido de ácido cáprico (85:15).			
2) LDPE: polietileno de baja densidad.			

50

55

Por los resultados mostrados en la Tabla 2, se demostró que la estabilidad del compuesto 1 mejoraba significativamente mezclándolo con el glicérido según la presente invención.

60

Ejemplo 3

Se disolvió el compuesto 1 antes descrito en diversas proporciones de TCM a aceite mineral en las cantidades mostradas en la Tabla 3 siguiente, respectivamente. Se puso cada una de las soluciones en un recipiente de LDPE y se guardaron a 40°C. Se determinó el contenido del compuesto en las soluciones después de cuatro semanas por el método de HPLC según el punto (2) antes descrito del Ejemplo 1, excepto por la utilización de la composición
 65 mostrada en la siguiente Tabla 3.

ES 2 309 410 T3

TABLA 3

Estabilidad del compuesto 1 guardado a 40°C durante 4 semanas en diversas proporciones de TCM a aceite mineral		
Conc. de compuesto 1	TCM/AM ¹⁾ (v/v)	% del inicial
		4 semanas después
0,7 µg/ml	0/100	88,3
0,5 µg/ml	1/99	91,0
0,5 µg/ml	2/98	96,6
0,5 µg/ml	5/95	98,1
0,5 µg/ml	10/90	99,0
10 µg/ml	50/50	101,9

1) AM: aceite mineral.

Por los resultados mostrados en la Tabla 3, se demostró que la estabilidad del compuesto 1 mejoraba significativamente mezclándolo con la mezcla de glicérido y otro solvente oleoso según la presente invención.

Ejemplo de formulación 1

Cápsula

Se disolvieron 50 µg de compuesto 1 en TCM para obtener una cantidad total de 100 mg y se rellenó con ello una cápsula del modo convencional, para obtener una forma de cápsula.

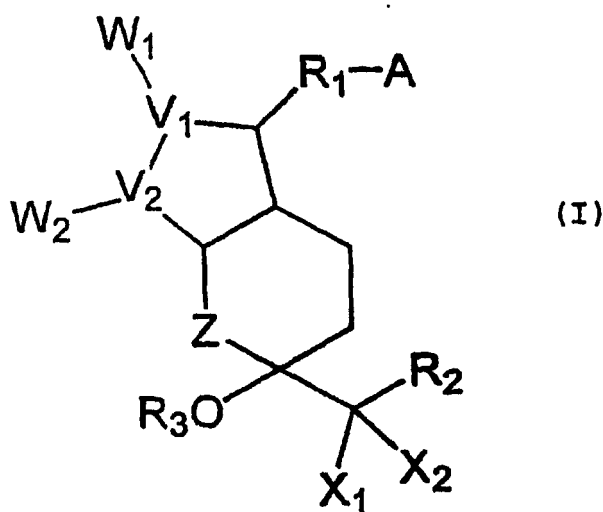
Ejemplo de formulación 2

Colirio

Se disolvieron 2,5 µg de compuesto 1 en TCM/aceite mineral (20:80), para obtener un volumen total de 5 ml. Se introdujo la solución en un recipiente de colirio, para obtener una composición de colirio.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto bicíclico representado por la fórmula (I):



donde:

A es $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ o una sal, éter, éster o amida del mismo;

X_1 y X_2 son átomos de halógeno;

V_1 y V_2 son átomos de carbono u oxígeno;

W_1 y W_2 son



- donde R_4 y R_5 son átomos de hidrógeno, hidroxilo, átomos de halógeno, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado o hidroxialquilo C_{1-6} lineal o ramificado, con la condición de que R_4 y R_5 no sean hidroxilo o alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado al mismo tiempo;

Z es un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno;

R_1 es un grupo hidrocarbonado alifático de cadena lineal o ramificada bivalente saturado o insaturado de 1-14 átomos de carbono que está sin sustituir o sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxilo, oxo, fenilo, naftilo, tolilo o xililo sustituido o sin sustituir o un grupo furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 2-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, indolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, quinazolinilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, bencimidazolilo, bencimidazolonoilo, benzotiazolilo o fenotiazinilo eventualmente sustituido;

R_2 es un grupo hidrocarbonado alifático de cadena lineal o ramificada saturado o insaturado de 1-14 átomos de carbono que está sin sustituir o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo oxo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, alcanoiloxi C_{1-6} lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftilo, tolilo o xililo sustituido o sin sustituir, feniloxi, naftiloxi, toliloxi o xililoxi sustituido o sin sustituir, un grupo furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 2-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, indolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, quinazolinilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, bencimidazolilo, bencimidazolonoilo, benzotiazolilo o fenotiazinilo eventualmente sustituido, o un grupo furiloxi, tieniloxi, pirroliloxi, oxazoliloxi, isoxazoliloxi, tiazoliloxi, isotiazoliloxi, imidazoliloxi, pirazoliloxi, furazaniloxi, piraniloxi, piridiloxi, piridaziniloxi, pirimidiloxi, piraziniloxi, 2-pirroliniloxi, pirrolidiniloxi, 2-imidazoliniloxi, imidazolidiniloxi, 2-pirazoliniloxi, pirazolidiniloxi, piperidinooxi, piperaziniloxi,

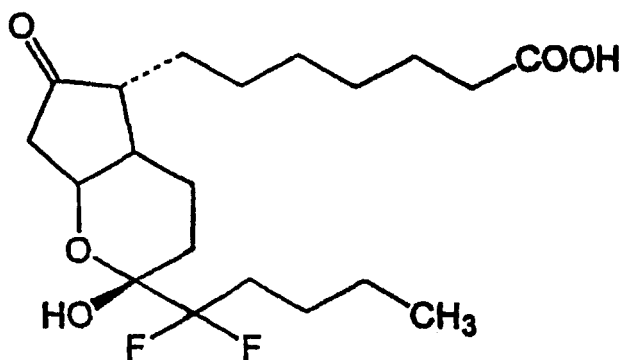
ES 2 309 410 T3

morfolinooxi, indoliloxi, benzotieniloxi, quinoliloxi, isoquinoliloxi, puriniloxi, quinazoliniloxi, carbazoliloxi, acridiniloxi, fenantridiniloxi, bencimidazoliloxi, bencimidazoniloxi, benzotiazoliloxi o fenotiaziniloxi eventualmente sustituido; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalcoxi C₃₋₆; fenilo, naftilo, tolilo o xililo sustituido o no sustituido, feniloxi, naftiloxi, toliloxi o xililoxi sustituido o no sustituido, un grupo furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 2-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, indolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, pirinilo, quinazolinilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, bencimidazolilo, bencimidazonilo, benzotiazolilo o fenotiazinilo eventualmente sustituido o un grupo furiloxi, tieniloxi, pirroliloxi, oxazoliloxi, isoxazoliloxi, tiazoliloxi, isotiazoliloxi, imidazoliloxi, pirazoliloxi, furazaniloxi, piraniloxi, piridiloxi, piridaziniloxi, pirimidiloxi, piraziniloxi, 2-pirroliniloxi, pirrolidiniloxi, 2-imidazoliniloxi, imidazolidiniloxi, 2-pirazoliniloxi, pirazolidiniloxi, piperidinooxi, piperaziniloxi, morfolinooxi, indoliloxi, benzotieniloxi, quinoliloxi, isoquinoliloxi, puriniloxi, quinazoliniloxi, carbazoliloxi, acridiniloxi, fenantridiniloxi, bencimidazoliloxi, bencimidazoniloxi, benzotiazoliloxi o fenotiaziniloxi;

R₃ es un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftilo, tolilo o xililo sustituido o sin sustituir o un grupo furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 2-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, indolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, quinazolinilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, bencimidazolilo, bencimidazonilo, benzotiazolilo o fenotiazinilo eventualmente sustituido.

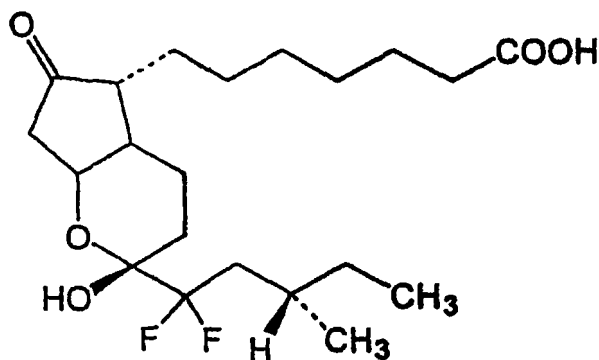
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto bicíclico es el compuesto de fórmula (I) donde X₁ y X₂ son átomos de flúor.

3. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto bicíclico es:



ácido 7-[(1R,3R,6R,7R)-3-(1,1-difluoropentil)-3-hidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]nonan-8-on-7-il]heptanoico.

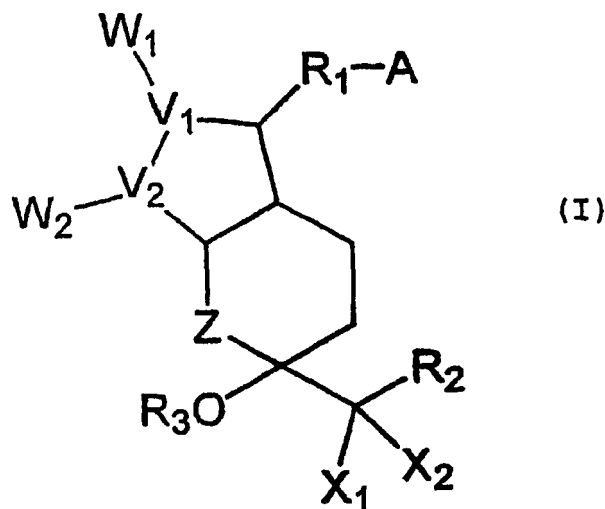
4. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto bicíclico es:



ácido 7-[(1R,6R,7R)-3-[(3S)-1,1-difluoro-3-metilpentil]-3-hidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]nonan-8-on-7-il]heptanoico.

5. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto bicíclico representado por la fórmula (I):

5
10
15
20
25



donde:

30
35

A es $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ o una sal, éter, éster o amida del mismo;

X_1 y X_2 son átomos de halógeno;

V_1 y V_2 son átomos de carbono u oxígeno;

W_1 y W_2 son

40
45



50

- donde R_4 y R_5 son átomos de hidrógeno, hidroxilo, átomos de halógeno, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado o hidroxialquilo C_{1-6} lineal o ramificado, con la condición de que R_4 y R_5 no sean hidroxilo o alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado al mismo tiempo;

Z es un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno;

55
60

R_1 es un grupo hidrocarbonado alifático de cadena lineal o ramificada bivalente saturado o insaturado de 1-14 átomos de carbono que está sin sustituir o sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxilo, oxo, fenilo, naftilo, tolilo o xililo sustituido o sin sustituir o un grupo furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 2-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, indolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, quinazolínilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, bencimidazolilo, bencimidazolonoilo, benzotiazolilo o fenotiazinilo eventualmente sustituido;

65

R_2 es un grupo hidrocarbonado alifático de cadena lineal o ramificada saturado o insaturado de 1-14 átomos de carbono que está sin sustituir o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo oxo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, alcanilo C_{1-6} lineal o ramificado, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftilo, tolilo o xililo sustituido o sin sustituir, fenilo, naftilo, tolilo o xililo sustituido o sin sustituir, un grupo furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 2-pirro-

linilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperazino, morfolino, indolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, quinazolinilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, bencimidazolilo, bencimidazonilo, benzotiazolilo o fenotiazinilo eventualmente sustituido, o un grupo furiloxi, tieniloxi, pirroliloxi, oxazoliloxi, isoxazoliloxi, tiazoliloxi, isotiazoliloxi, imidazoliloxi, pirazoliloxi, furazaniloxi, piraniloxi, piridiloxi, piridaziniloxi, pirimidiloxi, piraziniloxi, 2-pirroliniloxi, pirrolidiniloxi, 2-imidazoliniloxi, imidazolidiniloxi, 2-pirazoliniloxi, pirazolidiniloxi, piperidinooxi, piperaziniloxi, morfolinooxi, indoliloxi, benzotieniloxi, quinoliloxi, isoquinoliloxi, puriniloxi, quinazoliniloxi, carbazoliloxi, acridiniloxi, fenantridiniloxi, bencimidazoliloxi, bencimidazoniloxi, benzotiazoliloxi o fenotiaziniloxi eventualmente sustituido; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalcoxi C₃₋₆; fenilo, naftilo, tolilo o xililo sustituido o no sustituido, feniloxi, naftiloxi, toliloxi o xililoxi sustituido o no sustituido, un grupo furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 2-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperazino, morfolino, indolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, pirinilo, quinazolinilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, bencimidazolilo, bencimidazonilo, benzotiazolilo o fenotiazinilo eventualmente sustituido o un grupo furiloxi, tieniloxi, pirroliloxi, oxazoliloxi, isoxazoliloxi, tiazoliloxi, isotiazoliloxi, imidazoliloxi, pirazoliloxi, furazaniloxi, piraniloxi, piridiloxi, piridaziniloxi, pirimidiloxi, piraziniloxi, 2-pirroliniloxi, pirrolidiniloxi, 2-imidazoliniloxi, imidazolidiniloxi, 2-pirazoliniloxi, pirazolidiniloxi, piperidinooxi, piperaziniloxi, morfolinooxi, indoliloxi, benzotieniloxi, quinoliloxi, isoquinoliloxi, puriniloxi, quinazoliniloxi, carbazoliloxi, acridiniloxi, fenantridiniloxi, bencimidazoliloxi, bencimidazoniloxi, benzotiazoliloxi o fenotiaziniloxi;

R₃ es un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftilo, tolilo o xililo sustituido o sin substituir o un grupo furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 2-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperazino, morfolino, indolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, quinazolinilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, bencimidazolilo, bencimidazonilo, benzotiazolilo o fenotiazinilo eventualmente sustituido.

6. La composición de la reivindicación 5, donde el compuesto bicíclico es el compuesto de fórmula (I) donde X₁ y X₂ son átomos de flúor.

7. La composición según la reivindicación 5, donde la razón de compuesto bicíclico a tautómero monocíclico es de al menos 1:1.

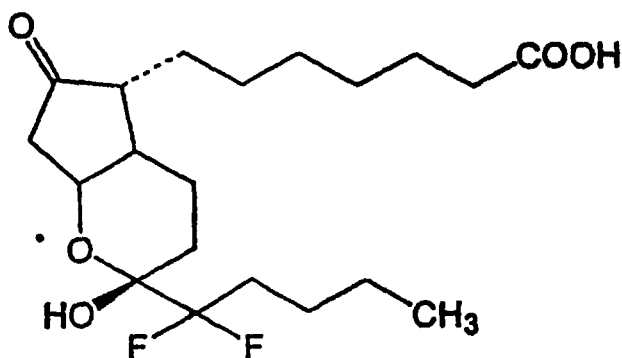
8. La composición según la reivindicación 5, donde la razón de compuesto bicíclico a tautómero monocíclico es de al menos 90:10.

9. La composición según la reivindicación 5, donde la razón de compuesto bicíclico a tautómero monocíclico es de aproximadamente 96:4.

10. La composición según la reivindicación 5, donde la razón de compuesto bicíclico a tautómero monocíclico es substancialmente 100:0.

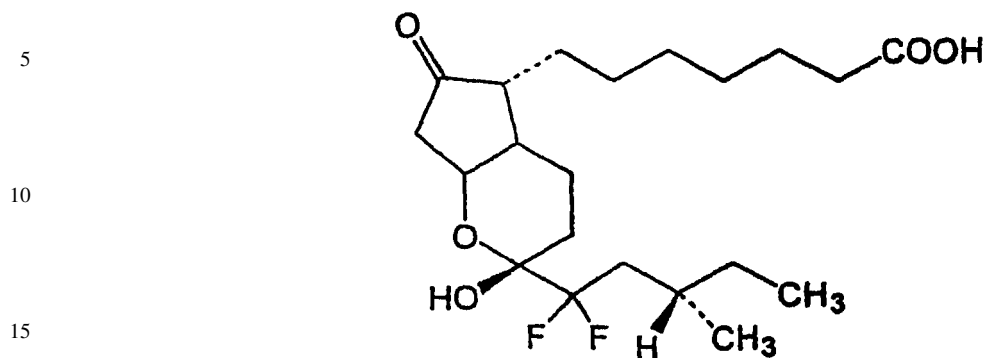
11. La composición según la reivindicación 5, donde la composición está substancialmente libre de agua.

12. La composición según la reivindicación 5, donde el compuesto bicíclico es:



ácido 7-[(1R,3R,6R,7R)-3-(1,1-difluoropentil)-3-hidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]nonan-8-on-7-il]heptanoico.

13. La composición según la reivindicación 5, donde el compuesto bicíclico es:



ácido 7-[(1R,6R,7R)-3-[(3S)-1,1-difluoro-3-metilpentil]-3-hidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]nonan-8-on-7-il]heptanoico.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65