



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 347 697**

51 Int. Cl.:
A61K 31/35 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07016834 .9**
96 Fecha de presentación : **04.09.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1857105**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2007**

54 Título: **Composición catártica.**

30 Prioridad: **05.09.2000 US 655760**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.11.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.11.2010

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

72 Inventor/es: **Ueno, Ryuji**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 347 697 T3

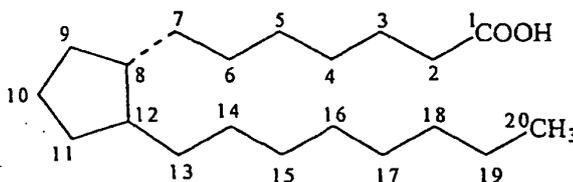
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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**CAMPO TÉCNICO**

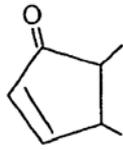
[0001] La presente invención se refiere al uso de un compuesto bicíclico para la preparación de una composición catártica que es útil para aliviar o prevenir el estreñimiento en pacientes con estreñimiento humanos, así como para limpiar el intestino.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

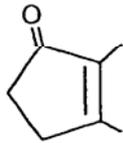
10 [0002] Prostaglandinas (en adelante denominadas (PGs) es el nombre que abarca el grupo de ácidos grasos que poseen diversas actividades fisiológicas y que están contenidas en tejidos y órganos de seres humanos y animales. Las PGs contienen básicamente la estructura principal de ácido prostanico con la siguiente fórmula:



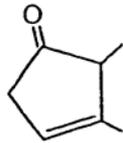
20 y algunos productos sintéticos pueden contener esta estructura principal con alguna modificación. Las PGs se clasifican en diversos tipos según la estructura y los sustituyentes en el anillo de cinco eslabones, como por ejemplo:



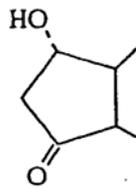
prostaglandinas de la serie A (PGAs);



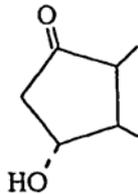
Prostaglandinas de la serie B (PGBs);



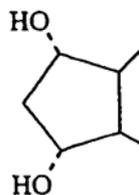
Prostaglandinas de la serie C (PGCs);



Prostaglandinas de la serie D (PGDs);



Prostaglandinas de la serie E (PGEs);

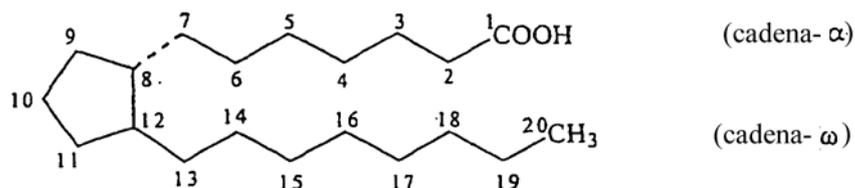


Prostaglandinas de la serie F (PGFs);

5 y similares. Asimismo se clasifican en PG_1 s que contienen un enlace 13,14-doble; PG_2 s que contienen enlaces dobles 5,6- y 13,14-; y PG_3 s que contienen enlaces dobles 5,6-, 13,14- y 17,18.

[0003] Las PGs se expresan del siguiente modo. En las PGs, los carbonos constituyen una cadena- α , una cadena- ω y un anillo de cinco eslabones que se numeran con arreglo al esquema básico que se indica a continuación:

5



[0004] Es decir, en la estructura principal básica, los átomos de carbono constituyentes se enumeran de tal manera que el átomo de carbono en el grupo carboxilo es de C-1, y la cadena- α contiene de C2 a C7, aumentando el número hacia el anillo, el anillo de cinco eslabones contiene de C-8 a C-12 y la cadena- ω contiene de C13 a C20. Cuando los carbonos de la cadena- α son menos, se deberán desplazar apropiadamente los números de los átomos de carbono asegurando C2, y cuando son más de 7, se nombra el compuesto siempre y cuando el carbono en la posición C-2 tenga un sustituyente en lugar del grupo carboxilo (en la posición C-1). Cuando la cadena- ω contiene menos átomos de carbono, deberán enumerarse en correspondencia menores de 20, y cuando son más de 8, los átomos de carbono en la posición 21 y después deberán considerarse como un sustituyente. En cuanto a la configuración, se considera con arreglo a la estructura principal esencial que se ha expuesto a no ser que se describa de otro modo.

[0005] Por ejemplo, PGD, PGE, y PGF se refiere a compuestos que tienen un grupo hidroxilo en la posición C-9 y /o C-11. En la presente invención, las PGs incluyen también aquellas que tienen otro grupo en lugar del grupo hidroxilo en las posiciones C-9 y/o C-11, denominándose compuestos 9-dehidroxi-9-sustituido o 11-dehidroxi-11-sustituido.

30

[0006] Por otra parte, las PGs incluyen los isómeros, como por ejemplo tautómeros bicíclicos, isómeros ópticos, isómeros geométricos o similares.

[0007] Se sabe que las PGs tienen diversas actividades farmacológicas y fisiológicas, como por ejemplo, vasodilatación, incluyendo inflamación, agregación de plaquetas, estimulación del músculo uterino, estimulación del músculo intestinal, efecto anti-úlceras y similares. Se ha observado que las PGEs o PGFs presentan un efecto de contracción de los intestinos causado por la estimulación intestinal en un alto grado, mientras que el efecto de acumulación de fluidos en el intestino es escaso. Por consiguiente, es posible utilizar PFEs o PGFs como catárticos debido a los efectos secundarios como por ejemplo dolor de estómago como consecuencia de la contracción intestinal.

[0008] Por otra parte, se ha observado que las PGs que tienen un enlace simple 13,14 y un grupo carbonilo constituyente de C15, sí como las que tienen un enlace doble 13,14 y un grupo carbonilo constituyente de C15 existen en los metabolitos humanos o animales. Estas 13,14-dihidro-15-ceto-prostaglandinas y 15-ceto-prostaglandinas (en adelante denominadas 15-ceto-PGs) son conocidas como metabolitos producidos de forma natural por el metabolismo enzimático de las PGs correspondientes in vivo. Se ha descrito que dichas 15-ceto-PGs apenas presentan las distintas actividades fisiológicas que poseen las PGs y que son metabolitos farmacológica y fisiológicamente inactivos [ver, Acta Physiologica Scandinavica, 66, p. 509-(1966)].

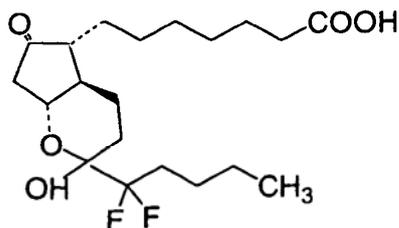
[0009] En US 5.317032 para Ueno y cols se describen catárticos de prostaglandina que incluyen la existencia de tautómeros bi-cíclicos. No obstante, hasta ahora no se conoce la pronunciada actividad como agentes anti-estreñimiento de tratamiento y prevención de los tautómeros bic-cíclicos.

Descripción de la invención

[0010] Al estimar las actividades farmacológicas de los análogos de 15-ceto-PGs, no obstante, los autores de la invención han observado que los compuestos bicíclicos correspondientes, es decir, los tautómeros bicíclicos, sustituidos con uno o más átomos de halógeno, se pueden emplear en pequeñas dosis para aliviar el estreñimiento. En la posición C-16, especialmente, se pueden emplear átomos de flúor en pequeñas dosis para aliviar el estreñimiento. Cuando se desee, se pueden emplear dosis mayores para causar un fuerte efecto catártico, si bien el propósito principal de la presente invención consiste en restaurar el número normal de movimientos del intestino (de 3 a 7 a la semana).

[0011] Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar el uso de un compuesto bicíclico para la fabricación de una composición catártica que es útil para el tratamiento del estreñimiento, así como para limpiar el intestino, sin causar efectos secundarios sustantivos, como pueda ser dolor de estómago.

[0012] Por consiguiente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto bicíclico representado por la fórmula (1):



Compuesto 1

en la que se esterifica el grupo carboxilo y en la que C15 tiene una configuración estérica de R, S o una mezcla de ellos para la fabricación de una composición catártica, comprendiendo además la composición un compuesto que es un tautómero mono-cíclico o el compuesto bi-cíclico de fórmula

(1) en una cantidad adecuada para dar una relación de estructura bicíclica a mono-cíclica de al menos 1:1.

[0013] Al mismo tiempo que el compuesto halogenado bicíclico de fórmula (I) proporciona un excelente efecto catártico, dicho compuesto no induce a efectos secundarios sustantivos como puedan ser dolor de estómago provocado por la 5 contracción intestinal. Por consiguiente, la composición se puede utilizar no solamente para el tratamiento de estreñimiento crónico o intermitente, sino también para el 10 tratamiento o prevención de estreñimiento (así como para conseguir un efecto de soltar el intestino cuando se desea) en los pacientes que sufren de estreñimiento asociado, por ejemplo, con hernia o una patología del sistema cardiovascular, con el fin de evitar tensión con las heces, o 15 que sufren enfermedades proctogenéticas. No obstante, se puede utilizar la composición para producir movimientos del intestino normales, para realizar el lavado de eliminación de sustancias dañinas del intestino en el caso de intoxicación por drogas o alimentos. Adicionalmente, los compuestos 20 halogenados bicíclicos se pueden utilizar como agentes de limpieza del intestino para la preparación del intestino antes de realizar procedimientos preventivos, diagnósticos o quirúrgicos.

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0014] La presente invención proporciona una composición catártica que comprende una cantidad efectiva como catártico de un compuesto bi-cíclico representado por la fórmula (I).

[0015] Los catárticos funcionan al combinar uno o más de los 30 cuatro mecanismos que se señalan a continuación, aumentando de este modo el contenido en agua de las heces y favoreciendo así la transferencia del contenido hacia los intestinos.

(i) Se puede guardar agua y electrolitos en los 35 intestinos gracias a la hidrofilia o la presión osmótica del fármaco, con lo cual aumenta de volumen el contenido intra-

intestinal y eso tiene como resultado una transferencia más rápida.

(ii) El fármaco puede funcionar en la mucosa intestinal para reducir la cantidad total de absorción de electrolitos y agua normal y aumentar la cantidad de agua, con el resultado indirectamente de una transferencia más rápida del contenido intra-intestinal.

(iii) El fármaco puede funcionar sobre la mucosa intestinal aumentando la cantidad total de la secreción normal de electrolitos y agua y aumentar la cantidad de agua, con el resultado directa y/o indirectamente de una transferencia más rápida del contenido intra-intestinal.

(iv) El fármaco actúa en primer lugar en el movimiento intestinal para acelerar la transferencia, con el resultado indirectamente de reducir la absorción neta de agua y electrolitos ya que se reduce el tiempo para que sean absorbidos.

[0016] La acumulación de fluidos en el intestino que se emplea en la presente invención tiene como fin investigar principalmente la acción (ii) y/o (iii), con lo que se valora el efecto del fármaco en la distribución del agua intra-intestinal midiendo el volumen del contenido intestinal. El compuesto halogenado bicíclico utilizado en la presente invención puede presentar un efecto de acumulación de fluidos en el intestino enormemente grande. No obstante, apenas causan contracción de los intestinos, o ésta es insignificante, que es uno de los índices de valoración de la acción (iv). Por consiguiente, se considera que los compuestos halogenados bicíclicos de fórmula (1) utilizados en la presente invención alivian el estreñimiento al actuar principalmente en la mucosa intestinal directa o indirectamente para afectar a la transferencia de electrolitos y agua desde las paredes intestinales a los vasos sanguíneos y/o desde los vasos sanguíneos hacia los intestinos, con el resultado de una reducción de la absorción

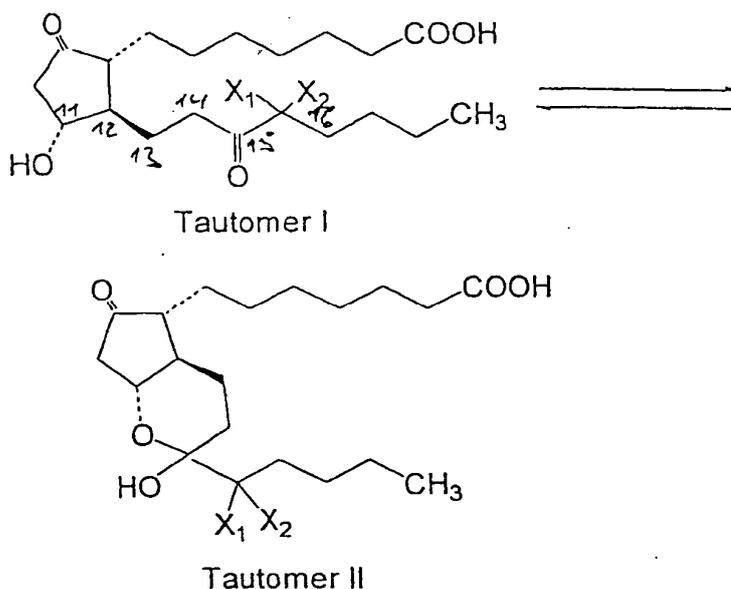
de agua y/o una mayor secreción de agua a través de los intestinos, una mayor distribución de agua intrainestinal y un favorecimiento de la transferencia del contenido intrainestinal.

5 **[0017]** Los compuestos 16-halógeno bi-cíclicos utilizados en la presente invención tienen un grupo carboxilo que está esterificado.

[0018] Entre dichos ésteres se incluyen por ejemplo ésteres de alquilo lineales o ramificados que pueden contener uno o
10 más enlaces insaturados como metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, 2-etilhexilo; los que tienen un grupo alicíclico, como por ejemplo un grupo ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo; los que contienen un grupo aromático, como por ejemplo un grupo bencilo o
15 fenilo (pudiendo contener el grupo aromático uno o más sustituyentes); un alquenilo inferior como etinilo y propinilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, como éster o éter de hidroxietilo, hidroxiiisopropilo, polihidroxietilo, polihidroxiiisopropilo, metoxietilo, etoxietilo o
20 metoxiiisopropilo; arilos opcionalmente sustituidos como fenilo, tosilo, t-butilfenilo, salicilo, 3,4-di-metoxifenilo y benzamidofenilo, alquil sililos, como trimetil sililo o trietilsililo o un éster de tetrahidropiranilo.

[0019] Entre los ésteres preferibles se incluyen por ejemplo
25 alquilo inferior de cadena lineal o ramificada como metilo, etilo, propilo, n-butilo, isopropilo o t-butilo, un bencilo; o hidroxialquilo como hidroxietilo o hidroxiiisopropilo.

[0020] La composición incluye tautómeros mono-cíclicos que tienen un grupo ceto en la posición C-15 y halógeno en la
30 posición C16.



[0021] El tautomerismo entre el átomo de oxígeno en la posición C11 y el grupo ceto en la posición C15, representado, es especialmente importante en el caso de compuestos que tienen un enlace simple 13,14 y dos átomos de flúor en la posición C-16.

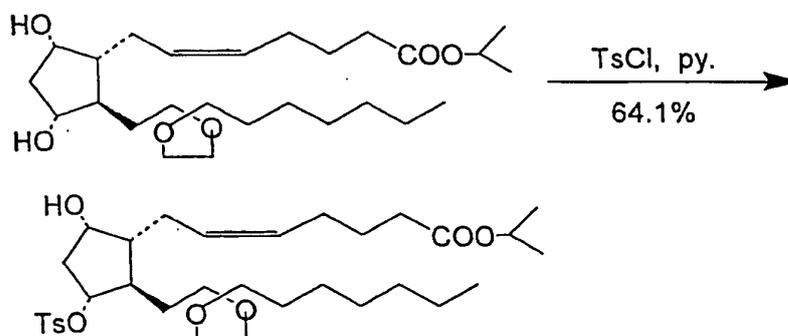
[0022] Se ha descubierto que en ausencia de agua, los compuestos representados por la fórmula (I) existen predominantemente en forma de un compuesto bicíclico. En los medios acuosos, se cree que se produce una unión de hidrógeno, por ejemplo con la cetona en la posición C-15, impidiendo de este modo la formación de anillo bicíclico. Por otra parte, se cree que el átomo de halógeno en la posición C-16 favorece la formación del anillo bicíclico. Las estructuras mono-cíclicas/bi-cíclicas, por ejemplo, pueden estar presentes en una relación de 1:6 en D₂O; 1:10 en CD₃OD-D₂O y 4:96 en CDCl₃. Por consiguiente, un modo de realización preferible de la presente invención es una composición en la que está presente la forma bicíclica en una relación bicíclico/mono-cíclico de al menos 1:1, preferiblemente 20:1, o incluso mayor para todo el compuesto bicíclico sustancialmente; un compuesto bi-cíclico al 100% entra dentro del marco de la invención.

[0023] El compuesto 16-halógeno-bicíclico descrito, representado por la fórmula (I) puede prepararse de acuerdo con el proceso general que se expone a continuación:

5 Preparación de 7-[(1S,3S,6S,7R)-3-heptil-3-hidroxi-bi-
ciclo(4.3.0) nonano-8-ona-7-il]hept-5-enoato de isopropilo y
7-[(1S,3R,6S,7R)-3-heptil-3-hidroxi-biciclo(4.3.0)nonano-8-
ona-7-il]hept-5-enoato de isopropilo

10 1. *Preparación de Z-[(1R,2R,3R,5S)-2-(3,3-etilendioxicil)-*
5-hidroxi-3-(p-toluensulfonil)ciclopentil]hept-5-enoato de
isopropilo (2)

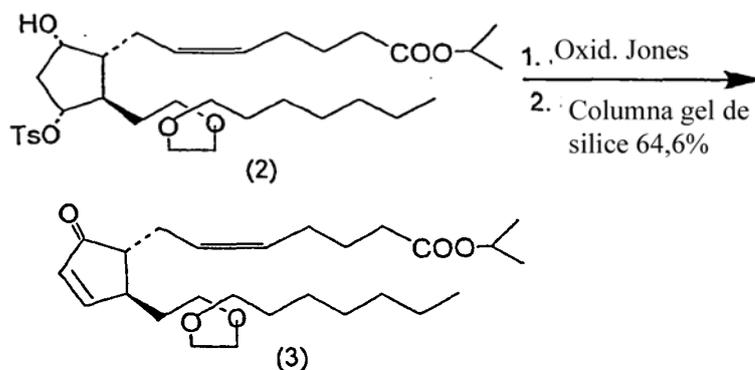
[0024]



15 **[0025]** Se añadió 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, una solución de cloruro de tosilo
 (1,86 g) en diclorometano a 0°C y se agitó durante 2 días a
 20 esa temperatura. Durante la reacción, se añadieron cloruro de
 tosilo (5,58 g) y piridina (2,31 g) en tres porciones.
 Después del tratamiento habitual, se cromatografió el
 producto bruto sobre gel de sílice para dar Z-[(1R,2R,3R,5S)-
 2-(3,3-etilendioxicil)-5-hidroxi-3-(p-
 25 toluensulfoxi)ciclopentil] hept-enoato de isopropilo (2).
 Rendimiento 3,45 g, 64,1%.

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

[0026]



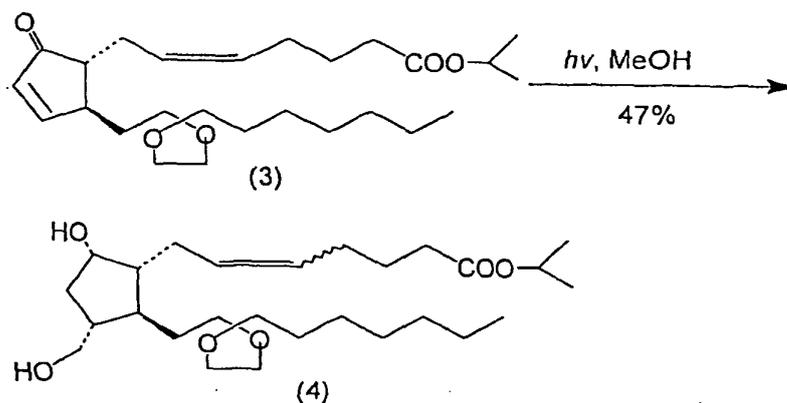
5

[0027] Se oxidó (Z)-1R,2R,3R,5S)-2-(3,3-etilendiooxidecil)-5-hidroxi-3-(p-toluensulfoxi)ciclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (2) (1,72 g) en acetona a entre -40°C y -20°C con reactivo de Jones durante 4 horas. Después del tratamiento habitual, se pasó el producto en bruto a través de una almohadilla de gel de sílice en n-hexano/acetato de etilo (3,5 /1). Se cromatografió posteriormente el producto sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 4/1). Se obtuvo (Z)-7-[(1R,2S)-2-(3,3-etilendiooxidecil)-5-oxo-ciclopent-3-enil]hept-5-enoato de isopropilo (3). Rendimiento 0,81 g, 64,6%.

20

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

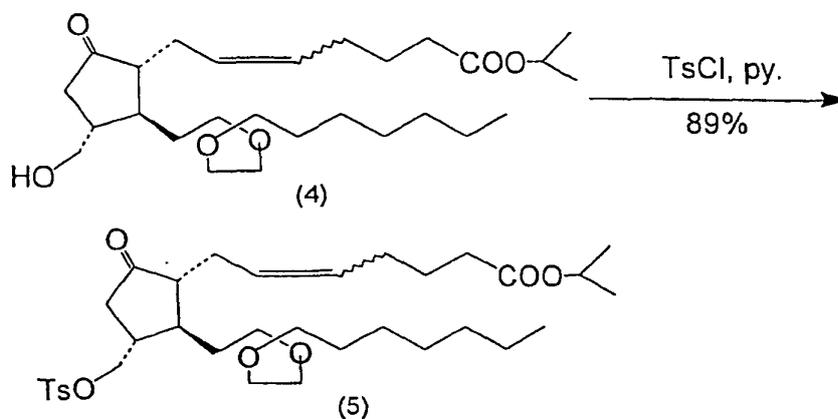
[0028]



[0029] Se disolvieron (Z)-7-[(1R,2S)-2-(3,3-
 5 etilendioxicil)-5-oxo-ciclopent-3-enil]hept-5-enoato de
 isopropilo (3) (0,81 g) y benzofenona en metanol. Bajo una
 atmósfera de argon, se irradió la solución con 300 W de una
 lámpara de mercurio de alta presión durante 4 horas y 40
 minutos. Después de la evaporación del disolvente, se
 10 cromatografió el producto en bruto sobre gel de sílice (n-
 hexano/acetato de etilo = 3/2) para dar 7-[(1R,2S,3R)-2-(3,3-
 etilendioxicil)-3-hidroximetil-5-oxociclopentil]hept-5-
 enoato de isopropilo (4). Rendimiento 0,41 g, 47%.

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

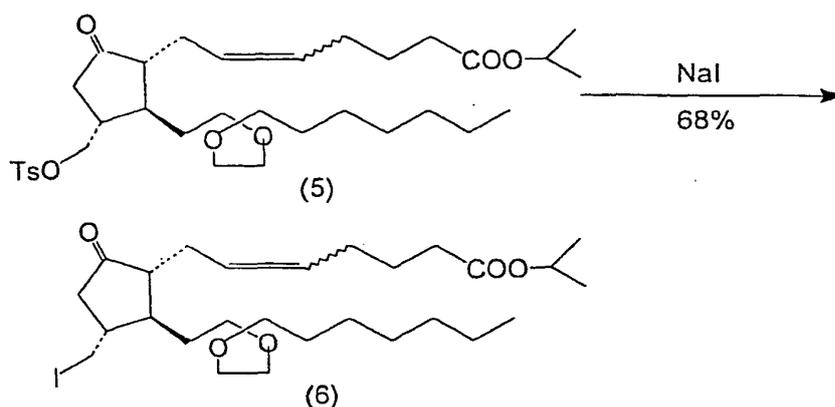
[0030]



[0031] Se disolvieron (1R,2S,3R)-2-(3,3-etilendiooxidecil)-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
 5 mezcla durante 72 horas. Después del tratamiento habitual, se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice para dar 7-(1R,2S,3R)-2-(3,3-etilendiooxidecil)-5-oxo-3-(p-toluensulfoxi)metilciclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (5). Rendimiento 0,25 g, 89%.

10

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

[0032]

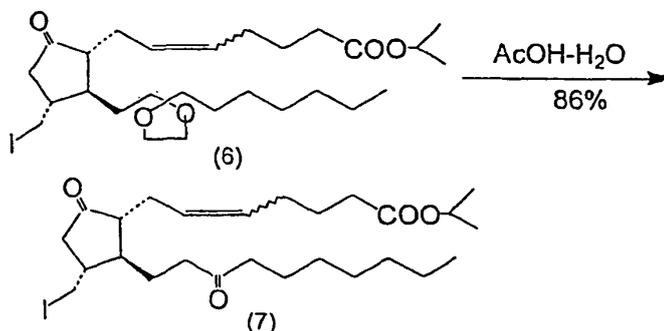
15

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

25

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

[0033]

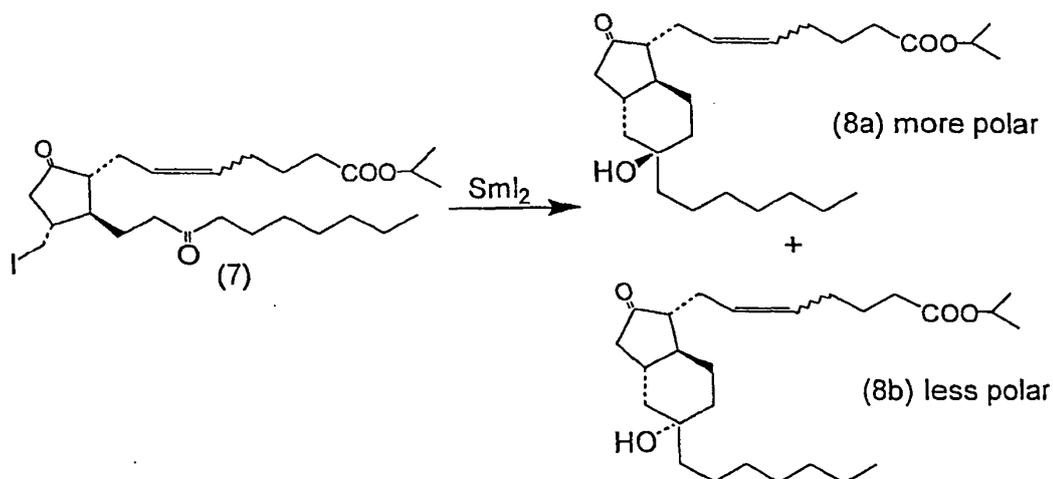


[0034] Se disolvió 7-(1R,2R,3R)-2-(3,3-etilendioxidecil)-3-yodometil-5-oxociclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (6) (0,16 g) en un disolvente mixto de ácido acético/agua/tetrahidrofurano (3/11). Se agitó la mezcla durante 20 horas a temperatura ambiente y durante 2,5 horas a 50°C. Después de la evaporación del disolvente, se cromatografió el residuo obtenido sobre gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar 7-(1R,2R,3R)-3-yodometil-5-oxo-2-(3-oxodecil)ciclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (7). Rendimiento 0,13 g, 86%.

7. Preparación de 7-(1S,3S,6S,7R)-3-heptil-3-hidroxi-biciclo[4.3.0]nonano-8-ona-7-il]hept-5-enoato de isopropilo (8a) y 7-(1S,3R,6S,7R)-3-heptil-3-hidroxi-biciclo[4.3.0]nonano-8-ona-7-il]hept-5-enoato de isopropilo (8b).

[0035]

15



[0036] Se disolvieron 7-(1R,2R,3R)-3-yodometil-2-(3-oxododecil)-5-oxociclopentil]hept-5-enoato de isopropilo (7) (0,0574 g) y diclororuro de zirconoceno en tetrahidrofurano. Se sometió a sonicación la mezcla bajo una corriente de argon para purgar la mezcla expulsando el aire. Se añadió gota a gota a la mezcla yoduro de samario en tetrahidrofurano (0,1 M, 2,1 mL). Se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación, se añadió ácido clorhídrico (0,1 M, 1 mL). Después del tratamiento habitual, se cromatografió el producto bruto sobre 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 material de partida (7) del siguiente modo:

[0037] 7-(1S,3S,6S,7R)-3-heptil-3-hidroxi-biciclo[4.3.0]nonano-8-ona-7-il]hept-5-enoato de isopropilo (8a) y 7-(1s,3R,6S,7R)-3-heptil-3-hidroxi-biciclo[4.3.0]nonano-8-ona-7-il]hept-5-enoato de isopropilo (8b). Rendimiento 8(a) 5,1 mg. Rendimiento 8(b) 7,2 mg. Recuperación del material de partida (7) 26,7 mg.

[0038] Las preparaciones de la presente invención no deben considerarse como limitativas, pudiéndose emplear medios adecuados para la protección, oxidación, reducción y similares.

[0039] En los compuestos bicíclicos-16-halógeno utilizados en la presente invención, se potencia notablemente la actividad

de acumulación de fluidos en el intestino cuando se sustituyen con dos átomos de flúor en la posición C-16. La composición puede comprender además un triglicérido de ácido graso de cadena media. El triglicérido puede consistir en un
5 ácido graso insaturado o saturado que tenga 6-14 átomos de carbono que pueden tener una cadena ramificada. Un ácido graso preferible es un ácido graso saturado de cadena lineal como por ejemplo ácido capropico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico y ácido mirístico. Se pueden utilizar
10 2 ó más triglicéridos de ácido graso de cadena media como una mezcla.

[0040] Se puede preparar la composición disolviendo o mezclando el compuesto bicíclico de fórmula (1) en un triglicérido de ácido graso de cadena media. La cantidad de
15 triglicérido de ácido graso de cadena media no está limitada. No obstante, generalmente, se puede utilizar entre 1 y 1.000.000 partes en peso de triglicérido de ácido graso de cadena media por cada parte en peso de la estructura bicíclica. Preferiblemente, se utilizan entre 5 y 500.000
20 partes en peso, más preferiblemente entre 10 y 200.000 partes en peso.

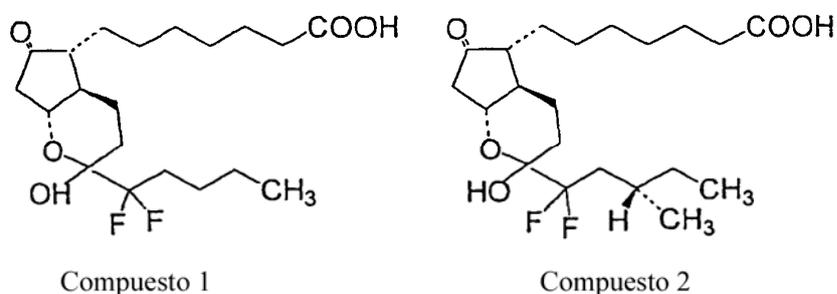
[0041] Entre los ejemplos de triglicéridos de ácido graso de cadena media utilizados en la presente invención se incluyen un triglicérido de un ácido graso insaturado o saturado que
25 tiene de 6 a 14 átomos de carbono que puede tener una cadena ramificada. El ácido graso preferible es un ácido graso saturado de cadena lineal, como por ejemplo, ácido caproico (C6), ácido caprílico (C8), ácido cáprico (C10), ácido láurico (C12) y ácido mirístico (C14). También se puede
30 utilizar una mezcla de 2 ó más triglicéridos de ácido graso de cadena media.

[0042] Se puede utilizar uno o más disolventes no polares, como por ejemplo Miglyol que se distribuye en el comercio, para aumentar la relación entre bicíclico/monocíclico.

[0043] Para ilustrar la formulación de un modo de realización de la presente invención y para ilustrar el efecto potencial de un impedimento estérico, se expone el siguiente ejemplo.

5 Ejemplo

[0044] Se disolvieron los compuestos 1 y 2 que se representan a continuación en un triglicérido de ácido graso de cadena media (MCT = mezcla de triglicérido de ácido caprílico y triglicérido de ácido cáprico en una relación de 85:15) en la
10 cantidad que se indica a continuación.



[0045] El uso del compuesto 2 no es con arreglo a la
15 invención.

[0046] Se colocó cada una de las soluciones en un contenedor hecho de vidrio duro y se almacenaron a 40°C. Se determinó el contenido en el transcurso del tiempo del compuesto 1 y 2 en las soluciones según el método de HPLC. Al mismo tiempo, se
20 colocó cada uno de los compuestos 1 y 2 en solitario (sin disolverse en un disolvente) en un contenedor como en el caso anterior, y se almacenó a 40°C para proporcionar un estudio de control.

[0047] En ausencia de disolvente, se determinó el contenido
25 de los compuestos del siguiente modo según el método de HPLC.

[0048] Se pesaron los compuestos almacenados 1 y 2, y los compuestos patrón 1 y 2, con precisión, en torno a 0,025 g cada uno de ellos, y se añadieron partes alícuotas de 5 mL exactamente de solución patrón interno a los compuestos
30 pesados correspondientemente. Se obtuvieron preparaciones de

ensayo y patrón añadiendo acetonitrilo (tipo de cromatografía de líquidos) para dar la cantidad total precisa de 10 mL cada uno. Se cargaron las preparaciones patrón y de ensayo, 10 µL de cada una, en un aparato de cromatografía de líquidos y se determinó el contenido de los compuestos según el método patrón interno con una curva de calibración de un punto:

$$\text{contenido (\%)} = \frac{Q_T}{Q_S} \times W_S \times \frac{100}{W_T}$$

W_x : la cantidad del compuesto en la preparación patrón (mg).
 W_T : la cantidad del compuesto 1 y 2 en la preparación de ensayo.

Q_S : Relación del área pico del compuesto entre la preparación patrón y el patrón interno.

Q_T : Relación del área pico del compuesto entre la preparación de ensayo y el patrón interno.

20 Condiciones de medida:

Detector: espectrofotómetro de absorción de ultravioleta (longitud de onda 294 nm)

Columna: un tubo de acero inoxidable que tiene aproximadamente 5 mm de diámetro interno y aproximadamente 25 cm de longitud, relleno con 5 µm de gel de sílice de octadecilsililo para cromatografía de líquidos.

Temperatura de columna: en torno a 35° estables

Fase móvil: solución mixta de acetonitrilo (tipo cromatografía de líquidos)/acetato sódico acuoso (0,01 moles/L)/ ácido acético glacial (800:200:1).

(2) En presencia del disolvente, se determinó el contenido del compuesto, tal como se describe a continuación, a través del método HPLC.

[0049] En función del valor expresado en la tabla anterior, se pesó una cantidad de la solución correspondiente a 36 µg de los compuestos 1 y 2, con precisión. Con precisión, se añadió 1,0 mL de una solución de patrón interno y a
5 continuación, acetato de etilo (tipo cromatografía de líquidos) para dar una cantidad total de 10 mL cada uno. Se concentró al vacío a sequedad cada uno de los 0,1 mL de la solución para dar la preparación de ensayo.

[0050] Se pesaron con precisión 18 mg de cada uno de los
10 compuestos patrón y se mezclaron con acetato de etilo (tipo cromatografía de líquidos) para dar la cantidad total de exactamente 50 mL de cada uno. 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 (de tipo
15 cromatografía de líquidos) para dar 100 mL en total de cada uno. Se concentraron al vacío a sequedad 0,1 mL de cada una de las soluciones para dar la preparación patrón.

[0051] Se añadieron a las preparaciones de ensayo y patrón, 0,1 mL de reactivo de etiquetado fluorescente y 0,85 mL de
20 catalizador de etiquetado fluorescente, respectivamente, y se agitó la mezcla y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante más de 30 minutos. Se añadieron a la reacción partes alícuotas de 0,05 mL de acetonitrilo (de tipo cromatografía de líquidos) que contenían 2% de ácido acético,
25 respectivamente, se agitó y después se dejó en reposo durante más de 30 minutos para proporcionar soluciones de ensayo y soluciones patrón.

[0052] Se cargaron 10 µL de cada una de las soluciones de ensayo y patrón en un aparato de cromatografía de líquidos y
30 se determinó el contenido de los compuestos correspondientes por método de patrón interno con una curva de calibración de un solo punto.

$$\text{contenido (\%)} = \frac{Q_T}{Q_S} \times W_S \times \frac{100}{18}$$

- 5 W_x : la cantidad del compuesto en la preparación patrón (mg).
 Q_s : Relación del área pico del compuesto entre la preparación patrón y el patrón interno.
 Q_t : Relación del área pico del compuesto entre la preparación de ensayo y el patrón interno.

10

Condiciones de medida:

Detector: espectrofotómetro fluorescente (longitud de onda de excitación 259 nm, longitud de onda fluorescente 394 nm)

15 Columna: un tubo de acero inoxidable que tiene aproximadamente 5 mm de diámetro interno y aproximadamente 25 cm de longitud, relleno con 5 μm de gel de sílice octadecilsililo para cromatografía de líquidos.

Temperatura de columna: en torno a 35° estables

20 Fase móvil: solución mixta de acetonitrilo (tipo cromatografía de líquidos)/metanol (tipo cromatografía de líquidos)/ acetato de amonio acuoso (0,05 moles/l)/ ácido acético glacial (4:11:5).

		inicial	6 días	7 días	14 días	28 días	38 días	90 días	191 días
Compuesto 1	crystal	100		97,2	94,1	87,4			
	MTC ¹	100			101,4		102,1	100,9	
Compuesto 2	crystal	100	84,5		75,0	53,4			
	MTC ²	100			99,6	98,9			99,6

¹ Compuesto 1 /disolvente 0,36 mg/g

² Compuesto 2/disolvente 0,12 mg/g

- 25 **[0053]** La composición obtenida según el uso de la presente invención causa un efecto de acumulación de fluidos en el intestino extremadamente grande, inhibiendo la absorción de

agua en los intestinos. Asimismo, los compuestos utilizados en la presente invención no presentan en absoluto el efecto, o es muy reducido cuando lo hay, de contracción intestinal como las PGEs o PGFs. Por consiguiente, la composición de la presente invención sirve para tratar el estreñimiento sin malestares de vientre como consecuencia de la contracción intestinal, como por ejemplo, dolor de vientre. Por otra parte, el compuesto de la presente invención permite superar el estreñimiento dando efecto a condiciones del intestino normales. Asimismo, requiere poco tiempo para recuperarse de los síntomas de la diarrea si se provocan con los compuestos de la presente invención que presentan un gran efecto de promoción del transporte intra-intestinal. Por consiguiente, son muy útiles incluso como catárticos. La composición se puede utilizar como remedio para el tratamiento y prevención del estreñimiento en animales y seres humanos y, en general, se utiliza para aplicaciones sistémicas o locales a través de la administración oral, o como supositorio, enema o similar. En ocasiones, se pueden aplicar como inyección intravenosa o subcutánea. La dosis varía dependiendo de los animales, el ser humano, la edad, el peso, el estado, el efecto terapéutico, la ruta de administración, el período de tratamiento y similares. Preferiblemente, es de 0,001 a 1.000 µg/kg, más preferiblemente de 0,01 a 100 µg/kg.

[0054] La composición se puede utilizar también para proporcionar un agente de limpieza del intestino para la preparación del intestino antes de realizar procedimientos preventivos, de diagnóstico o quirúrgicos, como por ejemplo examen endoscópico, colonoscopia, rayos x con enema de bario de doble contraste y pielografía intravenosa, así como para procedimientos de emergencia, como la eliminación de intoxicación por drogas o alimentos.

[0055] La composición sólida para administración oral incluye tabletas, preparaciones, granulados y similares. En dicha composición sólida, se pueden mezclar uno o más ingredientes

activos con al menos un diluyente inactivo, como por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropil celulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinil pirrolidona, metasilicato de aluminio y magnesio y similares. De acuerdo con el

5 tratamiento habitual, la composición puede contener aditivos distintos al diluyente inactivo, como por ejemplo, lubricantes como estearato de magnesio; disgregantes como gluconato de calcio fibroso, estabilizantes como ciclodextrina, como por ejemplo β - o γ -ciclodextrina;

10 ciclodextrina eterificada como dimetil- α , dimetil- β , trimetil- β , o hidroxipropil- β -ciclodextrina; ciclodextrina ramificada como glucosil-, maltosil-ciclodextrina; ciclodextrina formilada, ciclodextrina que contiene azufre; fosfolípidos y similares. Cuando se utilizan las

15 ciclodextrinas mencionadas, en ocasiones se puede formar el compuesto con inclusión de ciclodextrinas para potenciar la estabilidad. Alternativamente, se pueden utilizar fosfolípidos para formar un liposoma, con el resultado de una mejor estabilidad.

20 **[0056]** Es posible recubrir las tabletas o píldoras con una película soluble en el estómago o el intestino, como por ejemplo azúcar, gelatina, hidroxipropil celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, según sea necesario. Asimismo, se pueden formar como cápsulas con sustancias absorbibles

25 como gelatina.

[0057] Las composiciones líquidas para administración oral pueden contener elixires, siropes, suspensiones, soluciones y emulsiones farmacéuticamente aceptables, así como los diluyentes inactivos generalmente utilizados. Dichas

30 composiciones pueden contener, además del diluyente inactivo, adyuvantes como por ejemplo agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes, solubilizantes, anti-oxidantes y similares. Los detalles sobre los aditivos se pueden seleccionar entre los descritos

35 en los libros de texto generales dentro del campo

farmacéutico. Dichas composiciones líquidas pueden encerrarse directamente en cápsulas blandas. No obstante, la selección de un diluyente distinto a los que se han mencionado, en el que se pueda disolver o mezclar el compuesto bi-cíclico/mono-cíclico, debe realizarse cuidadosamente para que no afecte a la relación bi-cíclico/mono-cíclico.

5
10 [0058] Entre las soluciones para administración parenteral, por ejemplo supositorios, enema y similares según la presente invención, se incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, acuosas y no acuosas, estériles y similares. Entre las soluciones acuosas y las suspensiones se incluyen por ejemplo agua destilada, solución salina fisiológica y solución de Ringer.

15 [0059] Las suspensiones y soluciones no acuosas incluyen por ejemplo propilen glicol, polietilen glicol, triglicéridos de ácido graso, aceite vegetal como aceite de oliva, alcoholes como etanol, polisorbato y similares. Dichas composiciones pueden contener adyuvantes como conservantes, agentes de humectación, emulsionantes, dispersantes, anti-oxidantes y
20 similares.

[0060] La presente invención quedará ilustrada con los siguientes ejemplos. Dichos ejemplos son ilustrativos únicamente, no pretendiéndose con ellos limitar el alcance de la presente invención.

25

Correlación de la estructura mono-cíclica/bi-cíclica y la actividad biológica

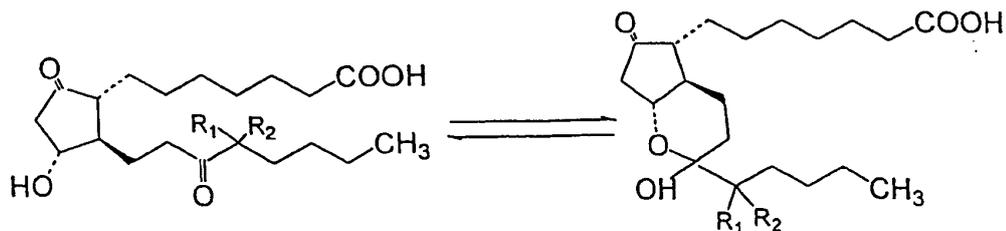
[0061] Con el fin de ilustrar el efecto de compuestos halogenados bicíclicos con átomos de halógeno en la posición C-16 en la composición, se prepararon y se sometieron a ensayo los siguientes ejemplos.

30

Ejemplo 1

[0062] Se puede observar la actividad biológica de las composiciones como consecuencia de las relaciones de
35

estructuras mono-cíclicas/bi-cíclicas cuando Z en la fórmula general (I) es un átomo de oxígeno y la cetona está presente en la posición C-9 de la presente invención a partir de los siguientes ejemplos. El número de átomos de flúor en la posición C-16 y la relación de las estructuras mono-cíclicas/bi-cíclicas se muestra en la tabla 1.



[0063] Se realizaron ensayos de acumulación de líquidos en el intestino y diarrea. En la tabla 1 se muestran los resultados. La dosis que eleva el contenido intraintestinal en un 50% se representa como ED₅₀.

Tabla 1

	Ejemplo A	Ejemplo de referencia B	Ejemplo comparativo A
Número de átomos F en la posición C-16	2	1	0
Relación estructura mono-cíclica/bi-cíclica*	4:96	1:1	No se detectó ninguna señal derivada de la estructura bicíclica
Actividad acumulación de líquidos, ED ₅₀	0,6 µg/kg	2 µg/kg	320 µg/kg
Diarrea en ratones	+ : a 3 mg/kg (PO ¹) ± a + : a 0,3 mg/kg (SC ²)	0,3 mg/kg (SC)	- : a 10 mg/kg (PO) - : a 1 mg/kg (SC)

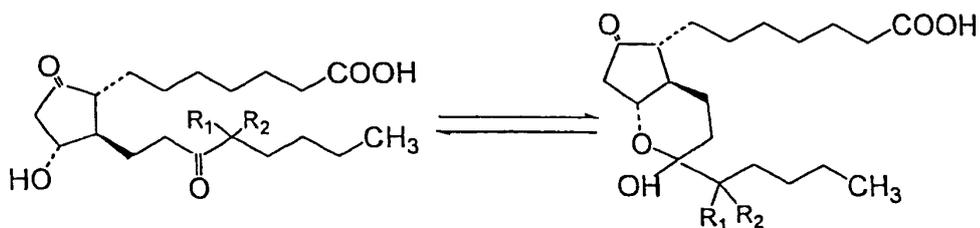
* Determinado por RMN medido en solución de CDCl_3

¹PO es por boca (administración oral)

² SC es administración subcutánea

Efecto de la presente invención disuelta en un triglicérido de ácido graso de cadena media en el movimiento intestinal tras la administración oral única a voluntarios de sexo masculino sanos

[0064] Se trató a entre 3 y 9 voluntarios de sexo masculino sanos con una composición que contenía las siguientes estructuras mono-cíclicas/bi-cíclicas (en CDCl_3) en una relación de 4: 96.



[0065] Se disolvió la sustancia de ensayo (R_1 y R_2 son átomos de F) en Panacet 800 (triglicérido de ácido graso de cadena media fabricado por Nippon Oil & Fat Co. Ltd., Amagasaki, Japón) y se cargó en una cápsula (cada cápsula contenía 200 L de la mezcla) Se administró a cada sujeto una cápsula con 100 mL de agua.

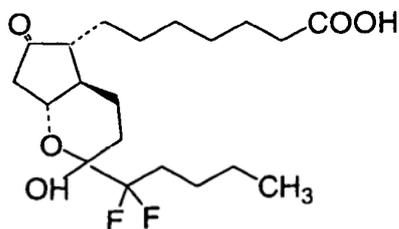
[0066] En la tabla 3 se muestra el número de sujetos que experimentó deposiciones sueltas o diarrea.

Tabla 3

Dosis	Número de sujetos	
	Normal	Suelto/diarrea
5 μg	1/3	2/3
10 μg	5/7	2/7
20 μg	1/3	2/3
30 μg	2/9	7/9

Reivindicaciones

1. Uso de un compuesto bicíclico de fórmula (1):



Compuesto 1

5

en la que el grupo carboxilo está esterificado, y
en la que

C-15 tiene una configuración estérica de R, S o una mezcla de ellos

10

para la fabricación de una composición catártica,
comprendiendo la composición además un compuesto que es un
tautómero mono-cíclico del compuesto bi-cíclico de fórmula
(1) en una cantidad adecuada para dar una relación de
estructura bi-cíclica a mono-cíclica de al menos 1:1.

15

2. El uso según la reivindicación 1, siendo la relación
de estructura bi-cíclica a mono-cíclica al menos 20:1.

20

3. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a
2, comprendiendo además la composición un triglicérido de un
ácido graso saturado o insaturado que tiene de 6 a 14 átomos
de carbono.

25

4. El uso según la reivindicación 3, estando presente el
triglicérido de ácido graso en una cantidad comprendida entre
1 y 1.000.000 partes en peso por cada parte en peso de
compuesto bicíclico de fórmula (I).

5. El uso según la reivindicación 4, estando presente el triglicérido de ácido graso en una cantidad comprendida entre 5 y 500.000 partes en peso por cada parte en peso del compuesto bicíclico de fórmula (I).

5

6. El uso según la reivindicación 5, estando presente el triglicérido de ácido graso en una cantidad comprendida entre 10 y 200.000 partes en peso por cada parte en peso del compuesto bi-cíclico de fórmula (I).

10

7. El uso según la reivindicación 3, siendo el triglicérido de ácido graso triglicérido de ácido caprílico y/o triglicérido de ácido cáprico.

15

8. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que sirve para aliviar o prevenir el estreñimiento de un paciente humano.

9. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 7, que sirve para limpiar el intestino.