



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0014869-5 B1

(22) Data do Depósito: 13/10/2000

(45) Data de Concessão: 13/06/2017



* B R P I 0 0 1 4 8 6 9 5 B 1 *

(54) Título: PROSTAGLANDINAS BICÍCLICAS, COMPOSIÇÕES ESTABILIZADAS DAS MESMAS, BEM COMO PROCESSO PARA SUA ESTABILIZAÇÃO

(51) Int.Cl.: C07D 311/94; C07D 333/78; A61K 31/352; A61K 47/00; C07C 69/738

(30) Prioridade Unionista: 15/10/1999 US 60/159,549

(73) Titular(es): SUCAMPO AG

(72) Inventor(es): RYUJI UENO; TSUYOSHI HABE

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROSTAGLANDINAS BICÍCLICAS, COMPOSIÇÕES ESTABILIZADAS DAS MESMAS, BEM COMO PROCESSO PARA SUA ESTABILIZAÇÃO"**.

Campo da Invenção

- 5 A presente invenção refere-se a uma nova composição compreendendo um novo composto bicíclico e um glicerídeo, e um método para estabilizar o composto bicíclico compreendendo a etapa de misturar o mesmo com um glicerídeo.

Técnica Anterior

- 10 Um glicerídeo tem sido aplicado amplamente no campo médico e é útil como uma alimentação imediata ou um agente de enteroproteção (JP-A-4-210631). Além disso, é também útil como um solvente para vários compostos farmacologicamente ativos tal como vitamina Ds ativa, diazepam, derivados de tiazol, prostaglandinas ou flavonóides, como um diluente para
15 uma preparação de cápsula, como um veículo de gota para olhos, e como um agente de estabilização (JP-A-53-50141, JP-A-53-75320, U.S. 4.248.867, JP-A-55-136219, U.S. 4.247.702, JP-A-59-137413, JP-A-02-204417, JP-A-04- 46122, U.S. 5.411.952, U.S. 5.474.979 e U.S. 5.981.607).

- 20 Entretanto, as técnicas anteriores são tranquilas sobre o efeito de glicerídeos nos novos compostos bicíclicos farmacologicamente ativos.

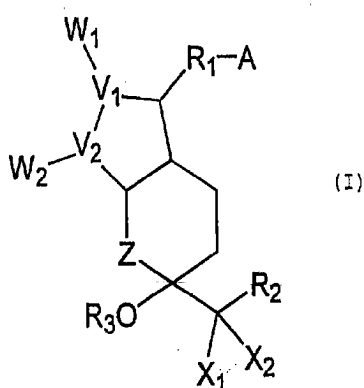
Sumário da Invenção

- 25 O objetivo da presente invenção é fornecer uma composição nova compreendendo um certo composto bicíclico tendo uma atividade farmacológica e um glicerídeo, e um método para estabilizar o composto bicíclico misturando-se o mesmo com glicerídeo.

Outro objetivo da presente invenção é fornecer um novo composto tendo uma atividade farmacológica.

- 30 Este inventor estudou para melhorar a estabilidade de um novo composto bicíclico e constatou que uma composição compreendendo o composto bicíclico e um glicerídeo podem alcançar o objetivo acima.

Conseqüentemente, a presente invenção fornece uma nova composição compreendendo um composto bicíclico representado pela fórmula (I):



onde, A é -CH₂OH, -COCH₂OH, -COOH ou um derivado funcional deste;

X₁ e X₂ são átomo de hidrogênio, alquila inferior ou átomo de halogênio;

V₁ e V₂ são átomos de oxigênio ou carbono;

5

W₁ e W₂ são



onde R₄ e R₅ são átomo de hidrogênio, hidróxi, átomo de halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior ou hidróxi alquila (inferior) com a condição de que R₄ e R₅ não sejam hidróxi ou alcóxi inferior ao mesmo tempo;

Z é um átomo de nitrogênio, enxofre, oxigênio ou carbono;

10

R₁ é um resíduo de hidrocarboneto alifático médio ou inferior bivalente não-saturado que é não-substituído ou substituído com halogênio, um grupo alquila, hidróxi, oxo, arila ou grupo heterocíclico;

R₂ é um resíduo de hidrocarboneto alifático médio ou inferior não-saturado ou saturado que é não-substituído ou substituído com átomo de halogênio, oxo, hidróxi, alquila inferior, alcóxi inferior, alcanoilóxi inferior, cicloalquila inferior, cicloalquilóxi inferior, arila, arilóxi, grupo heterocíclico ou grupo heterocíclico-oxi; cicloalquila inferior; cicloalquilóxi inferior; arila, arilóxi, grupo heterocíclico, ou grupo heterocíclico-óxi;

R₃ é um átomo de hidrogênio, uma alquila inferior, cicloalquila inferior, arila ou grupo heterocíclico;

20

e um glicerídeo, e um método para estabilizar o composto bicyclico especificado acima por meio de dissolver referido composto em um

glicerídeo.

A presente invenção também fornece um novo composto bicíclico representado pela fórmula (I) acima.

Na fórmula (I) acima, o termo "não-saturado" nas definições para R_1 e R_2 é entendido incluir pelo menos uma ou mais ligações duplas e/ou ligações triplas que são isoladamente, separadamente ou serialmente presente entre átomos de carbono das cadeias laterais e/ou principais. De acordo com a nomenclatura usual, uma ligação não-saturada entre duas posições periódicas está representada denotando-se o número inferior das duas posições, e uma ligação não-saturada entre duas posições distais é representada denotando-se ambas posições.

O termo "hidrocarboneto alifático médio ou inferior" refere-se a um grupo de hidrocarboneto de cadeia ramificada ou reta tendo de 1 a 14 átomos de carbono (para uma cadeia lateral, 1 a 3 átomos de carbono são preferíveis) e preferivelmente 1 a 10, especialmente 2 a 8 átomos de carbono para R_1 e 1 a 10, especialmente 1 a 8 átomos de carbono para R_2 .

O termo "átomo de halogênio" abrange flúor, cloro, bromo e iodo. Particularmente preferível é um átomo de flúor.

O termo "inferior" durante todo o relatório descritivo é entendido incluir um grupo tendo de 1 a 6 átomos de carbono a menos que de outra forma especificado.

O termo "alquila inferior" refere-se a um grupo de hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada contendo de 1 a 6 átomos de carbono e inclui, por exemplo, metila, etila, propila, butila, isobutila, t-butila, pentila e hexila.

O termo "alcóxi inferior" refere-se a um grupo de alquil-O- inferior, onde a alquila inferior é como definida acima.

O termo "hidróxi alquila (inferior)" refere-se a uma alquila inferior como definida acima a qual é substituída com pelo menos um grupo hidróxi tal como hidroximetila, 1-hidroxietila, 2-hidroxietila e 1-metil-1-hidroxietila.

O termo "alcanoilóxi inferior" refere-se a um grupo representado pela fórmula RCO-O , onde RCO- é um grupo acila formado por oxidação de

um grupo alquila inferior como definido acima, tal como acetila.

O termo "cicloalquila inferior" refere-se a um grupo cíclico formado por ciclização de um grupo alquila inferior como definido acima porém contém três ou mais átomos de carbono, e inclui, por exemplo, ciclopropila, 5 ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila.

O termo "cicloalquilóxi inferior" refere-se ao grupo de cicloalquil-O- inferior, onde cicloalquila inferior é como definido acima.

O termo "arila" pode incluir anéis de hidrocarboneto aromático substituídos ou não-substituídos (preferivelmente grupos monocíclicos), por 10 exemplo, fenila, naftila, tolila, xilila. Os exemplos dos substituintes são átomo de halogênio e haloalquila (inferior), onde o átomo de halogênio e alquila inferior são como definidos acima.

O termo "arilóxi" refere-se a um grupo representado pela fórmula ArO- , onde Ar é arila como definido acima.

15 O termo "grupo heterocíclico" pode incluir de mono- a tricíclico, preferivelmente grupo heterocíclico monocíclico que é 5 a 14, preferivelmente 5 a 10 membros de anel tendo átomo de carbono opcionalmente substituído e 1 a 4, preferivelmente 1 a 3 de 1 a 2 tipos de heteroátomos selecionados a partir de átomo de nitrogênio, átomos de oxigênio e átomos 20 de enxofre. Os exemplos do grupo heterocíclico inclui, furila, tienila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila, pirazolila, furazanila, piranila, piridila, piridazinila, pirimidila, pirazinila, 2-pirrolinila, pirrolidina, 2-imidazolinila, imidazolidinila, 2-pirazolinila, pirazolidinila, piperidino, piperazinila, morfolino, indolila, benzotienila, quinolila, isoquinolila, purinila, quina- 25 zolinila, carbazolila, acridinila, fenantridinila, benzimidazolila, benzimidazonila, benzotiazolila, fenotiazinila. Os exemplos do substituinte neste caso incluem halogênio, e grupo alquila inferior substituída por halogênio, onde o átomo de halogênio e o grupo de alquila inferior são como descritos acima.

O termo "grupo heterocíclico-óxi" significa um grupo representado 30 pela fórmula HcO- , onde Hc é um grupo heterocíclico como descrito acima.

O termo "derivado funcional" de A inclui sais (preferivelmente sais farmaceuticamente aceitáveis), éteres, ésteres e amidas.

"Sais farmaceuticamente aceitáveis" adequados incluem sais não-tóxicos convencionalmente empregados, por exemplo um sal com uma base inorgânica tal como um sal de metal alcalino (tal como sal de sódio e sal de potássio), um sal de metal alcalino-terroso (tal como sal cálcio e sal de magnésio), um sal de amônio; ou um sal com uma base orgânica, por exemplo, um sal de amina (tal como sal de metilamina, sal de dimetilamina, sal de ciclohexilamina, sal de benzilamina, sal de piperidina, sal de etileno-diamina, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal tris (hidróximetilamino) etano, sal monometil-monoetanolamina, sal de procaína e sal de cafeína), um sal de aminoácido básico (tal como sal de arginina e sal de lisina), sal de tetralquilamônio e outros. Esses sais podem ser representados pelo processo convencional, por exemplo a partir da base e ácido correspondente ou por permuta de sal.

Os exemplos de éteres incluem éteres de alquila, por exemplo, éteres de alquila inferior tal como éter de metila, éter de etila, éter de propila, éter de isopropila, éter de butila, éter de isobutila, éter de t-butila, éter de pentila e éter de 1-ciclopropiletila; e éteres de alquila superior ou média tal como éter de octila, éter de dietilhexila, éter de laurila e éter de cetila; éteres não-saturados tal como éter de oleíla e éter de linolenila; éteres de alquênila inferior tal como éter de vinila, éter de alila; éteres de alquinila inferior tal como éter de etinila e éter de propinila; éteres de hidroxialquila (inferior) tal como éter de hidróxietila e éter de hidroxiisopropila; éteres de alcoxialquila inferior tal como éter de metoximetila e éter de 1-metoxietila; éteres de arila opcionalmente substituídos tal como éter de fenila, éter de tosila, éter de t-butilfenila, éter de salicila, éter de 3,4-dimetoxifenila e éter de benzamido-fenila; e éteres de arilalquila (inferior) tal como éter de benzila, éter de tritila e éter de benzhidrila.

Os exemplos dos ésteres incluem ésteres alifáticos, por exemplo, ésteres de alquila inferior tal como éster de metila, éster de etila, éster de propila, éster de isopropila, éster de butila, éster de isobutila, éster de t-butila, éster de pentila e éster de 1-ciclopropiletila; ésteres de alquênila inferior tal como éster de vinila e éster de alila; éster de alquinila inferior tal

como éster de etinila e éster de propinila; éster de hidroxialquila (inferior) tal como éster de hidróxietila; ésteres de alcoxialquila (inferior) tal como éster de metoximetila e éster de 1-metoxietila; e ésteres de arila opcionalmente substituídos tal como, por exemplo, éster de fenila, éster de toсила, éster de t-butilfenila, éster de salicila, éster de 3,4-dimetóxfenila e éster de benzamido-
 5 dofenila; e éster de arilalquila (inferior) tal como éster de benzila, éster de tritila e éster de benzhidrila. Os exemplos das amidas são mono- ou dialquil amidas inferiores tal como metilamida, etilamida e dimetilamida; arilamidas tal como anilida e toluideto; e alquil- ou aril-sulfonilamidas tal como metilsulfonilamida, etilsulfonil-amida e tolilsulfonilamida.

Preferido A é $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, ou seu sal, éster éter ou amida farmacêuticamente aceitável.

Preferida combinação de X_1 e X_2 é aquela onde pelo menos um dos X_1 e X_2 é átomo de halogênio, e mais preferivelmente, ambos deles são
 15 halogênio, especialmente átomos de flúor.

Preferido W_1 é $=\text{O}$, ou onde um dos R_4 e R_5 é hidrogênio, e o outro é hidróxi.

Preferido W_2 é onde R_4 e R_5 são ambos átomos de hidrogênios.

Preferido Z é um átomo de oxigênio.

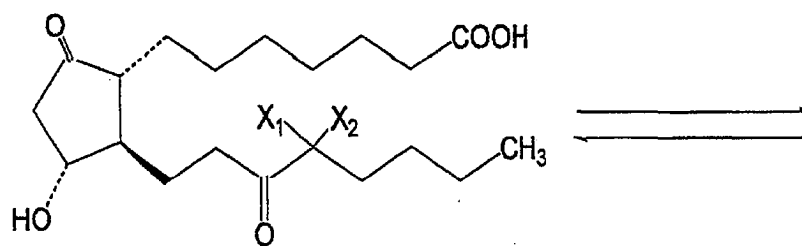
Preferido R_1 é um resíduo de hidrocarboneto alifático médio ou inferior bivalente não-saturado ou saturado. Ele pode preferivelmente ter de 1 - 10 átomos de carbono, mais preferivelmente, 2 - 8 átomos de carbono.

Os exemplos de R_1 incluem, por exemplo, os seguintes grupos:

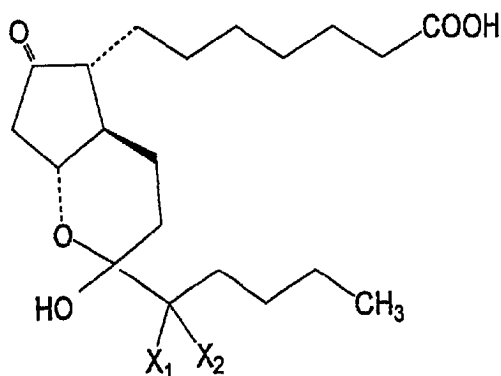
- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,
 25 - $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,
 - $\text{CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-}$,
 - $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,
 - $\text{CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,
 - $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-}$,
 30 - $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,
 - $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH (CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$,
 - $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,

Preferido R_3 é um átomo de hidrogênio.

Tem sido conhecido que um composto bicíclico tendo a fórmula como mostrada abaixo (Tautômero II) pode estar em equilíbrio com seus isômeros tautoméricos, composto 13,14-dihidro-15-ceto-prostaglandina (tautômero I) (USP 5.166.174, USP 5.225.439, USP 5.284.858, USP 5.380.709, USP 5.428.062 e USP 5.886.034, essas referências citadas estão incorporadas aqui por referência).



Tautômero I

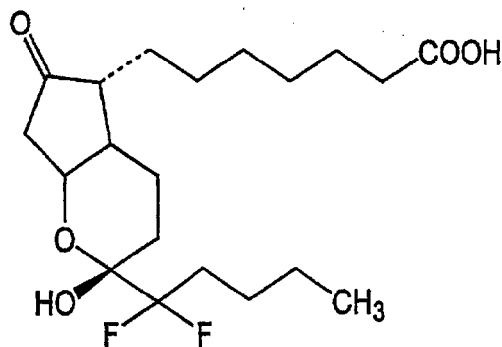


Tautômero II

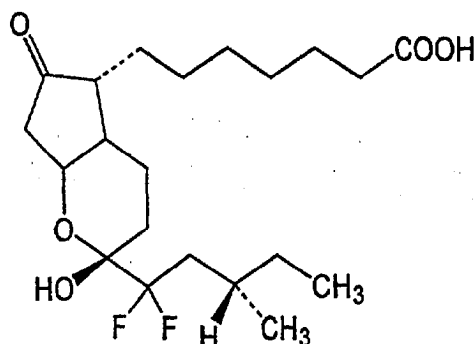
Entretanto, tem sido descoberto que na ausência de água, os compostos tautoméricos como acima existem predominantemente na forma do composto bicíclico. No veículo aquoso, acredita-se que ligações de hidrogênio ocorram entre a molécula de água e, por exemplo, o grupo de ceto na cadeia de hidrocarboneto, desse modo impedindo a formação de anel bicíclico. Além disso, acredita-se que os átomos de halogênio em X_1 e/ou X_2 promovam a formação de anel bicíclico, tal como o composto 1 ou 2 abaixo. As estruturas bicíclica/monocíclica, por exemplo, podem estar presentes em uma relação de 6:1 em D_2O ; 10:1 em CD_3OD-D_2O e 96:4 em $CDCl_3$. Consequentemente, uma modalidade preferível da presente invenção é a composição na qual a forma bicíclica está presente na relação de bicíclica/monocíclica de pelo menos 50:50, preferivelmente 90:10, ou ainda maior para substancialmente todo composto bicíclico; 100% de composto bicíclico está nesta invenção.

A modalidade preferida do composto da presente invenção inclui os Compostos 1 e 2 mostrados abaixo:

Composto 1:



Ácido 7-[1R, 3R, 6R,7R)-3-(1,1-difluoropentil)-3-hidróxi-2-oxabicyclo [4.3.0] nonano-8-ona-7-il]heptanóico

Composto 2:

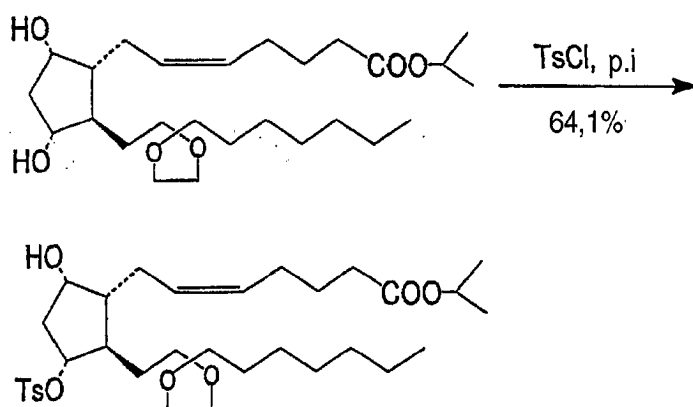
Ácido 7-[1R, 6R,7R]-3-[(3S)-1,1-difluor-3-metilpentil]-3-hidróxi-2-oxabicyclo [4.3.0] nonano-8-ona-7-il]heptanóico

Os compostos da presente invenção possuem alguma ação farmacológica tal como broncodilatadora.

O composto bicyclico descrito acima pode ser preparado de acordo com o processo geral apresentado abaixo:

Preparação de 7-[(1S, 3S, 6S,7R)-3-heptil-3-hidróxi-biciclo [4.3.0] nonano-8-ona-7-il]hept-5-enoato de isopropila e 7-[1S, 3R, 6S,7R]-3-heptil-3-hidróxi-biciclo [4.3.0] nonano-8-ona-7-il]hept-5-enoato de isopropila.

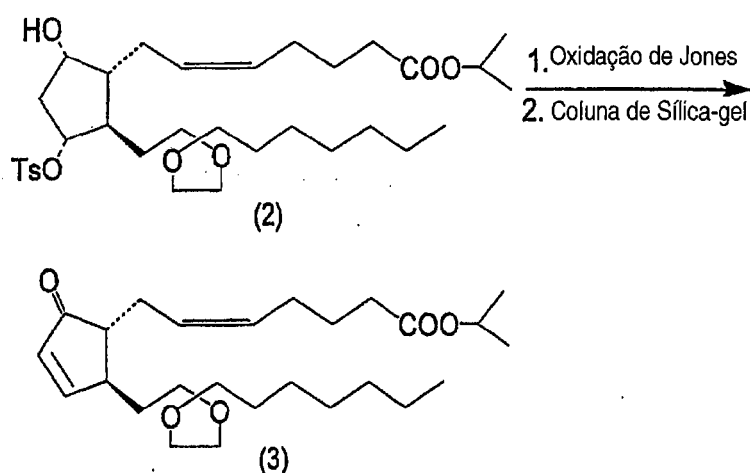
1. Preparação de (Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-(3,3-etilenodióxidecil)-5-hidróxi-3-(p-toluensulfonil)ciclopentil] hept-5-enoato de isopropila (2)



À uma mistura de piridina (0,77g) e (Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-dihidróxi-2-(3,3-etilenodioxidecil)ciclopentil] hept-5-enoato (1) (4,05 g) em diclorometano, uma solução de cloreto de tosila (1,86g) em diclorometano foi adicionada a 0°C, e agitada durante 2 dias na temperatura. Durante a

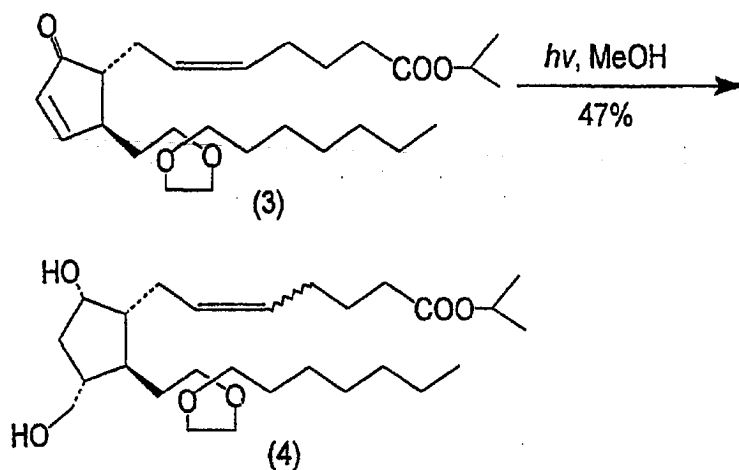
reação, cada cloreto de tosila (5,58 g) e piridina (2,31 g) foi adicionado em três porções. Após o trabalho usual, o produto bruto foi cromatografado em sílica-gel para produzir (Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-5-hidróxi-3-(p-toluenosulfóxi)ciclopentil] hept-5-enoato de isopropila (2). Produto 3,45 g, 64,1%.

2. Preparação de (Z)-7-[(1R, 2S)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-5-oxociclopent-3-enil] hept-5-enoato de isopropila (3)



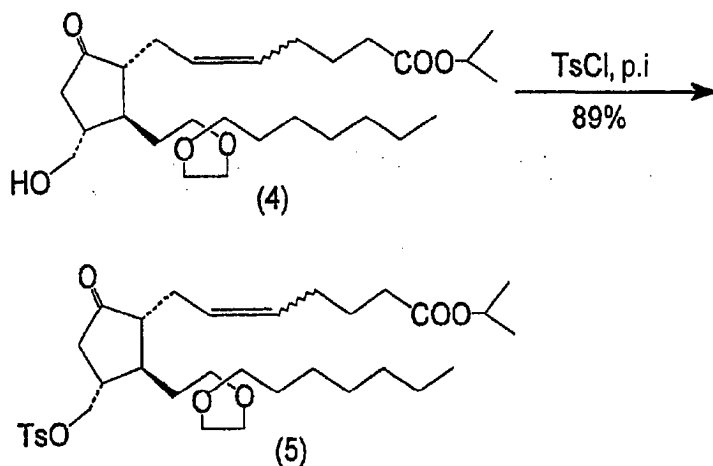
(Z)-7-[1R, 2R, 3R, 5S]-2-(3,3-etilenodioxidecil)-5-hidróxi-3-(p-toluenossulfóxi)ciclopentil] hept-5-enoato de isopropila (2) (1,72 g) foi oxidizado em acetona a - 40°C a -20°C com reagente Jones durante 4 horas. Após o trabalho usual, o produto bruto foi passado através da almofada de sílica-gel com n-hexano/acetato de etila (3,5/1). O produto foi ainda cromatografado em sílica-gel (n-hexano/acetato de etila = 4/1). (Z)-7-[(1R, 2S)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-5-oxo-ciclopent-3-enil] hept-5-enoato de isopropila (3) foi obtido. Produto 0,81 g, 64,6%.

3. Preparação de 7-[(1R, 2S, 3R)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-3-hidroxi-5-oxociclopentil] hept-5-enoato de isopropila (4)



5 (Z)-7-[(1R, 2S)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-5-oxo-ciclopent-3-enil] hept-5-enoato de isopropila (3) (0,81 g) e benzofenona foram dissolvidos em metanol. Sob atmosfera de argônio, a solução foi irradiada com 300-W de lâmpada de mercúrio de pressão elevada durante 4 horas e 40 minutos. Após a evaporação do solvente, o produto bruto foi cromatografado em sílica-gel (n-hexano/acetato de etila = 3/2) para produzir 7-[(1R, 2S, 3R)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-3-hidroxi-5-oxociclopentil] hept-5-enoato de isopropila (4).
10 Produto 0,41 g, 47%.

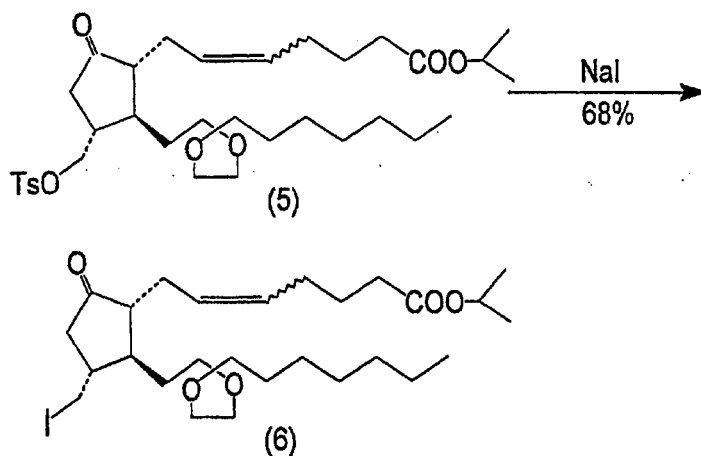
4. Preparação de 7-[(1R, 2S, 3R)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-5-oxo-3-(p-toluenossulfoximetil) ciclopentil] hept-5-enoato de isopropila (5)



(1R, 2S, 3R)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-3-hidroxi-5-oxociclo-

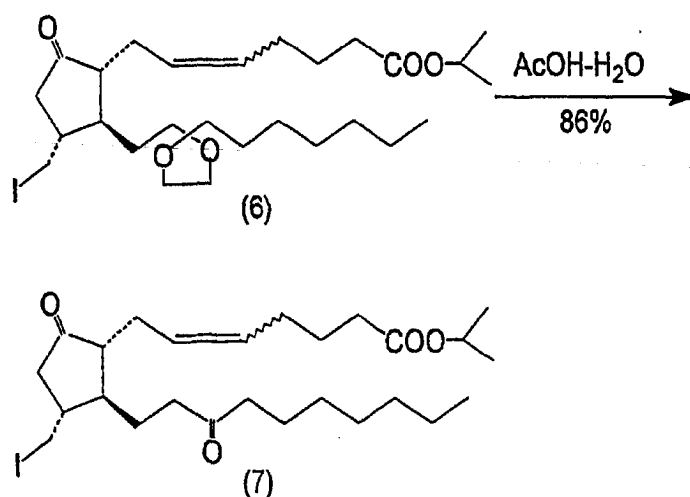
pentil] hept-5-enoato de isopropila (4) (0,21 g) e piridina (0,07 g) foram dissolvidos em diclorometano. À esta solução, cloreto de tosilato (0,17 g) foi adicionado a 0°C, e a mistura foi agitada durante 72 horas. Após o trabalho usual, o produto bruto foi cromatografado em sílica-gel para produzir 7-[(1R, 2S, 3R)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-5-oxo-3-(p-toluenossulfóxi)metil ciclopentil] hept-5-enoato de isopropila (5). Produto 0,25 g, 89%.

5. Preparação de 7-[(1R, 2R, 3R)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-3-iodometil-5-oxociclopentil] hept-5-enoato de isopropila (6)



7-[(1R, 2S, 3R)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-5-oxo-3-(p-toluenossulfoxi)metil)ciclopentil] hept-5-enoato de isopropila (5) (0,25 g) foi dissolvido em acetona, e iodo de sódio (0,12 g), foi adicionado. A mistura foi refluxada durante 3 horas. O iodo de sódio (0,097 g) foi adicionado à mistura, e a mistura foi refluxada durante um adicional de 80 minutos. Após o trabalho usual, o produto bruto foi cromatografado em sílica-gel *acetato de n-hexano/etila = 5/1) para produzir 7-[(1R, 2R, 3R)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-3-iodometil-oxociclopentil] hept-5-enoato de isopropila (6). Produto 0,16 g, 68%.

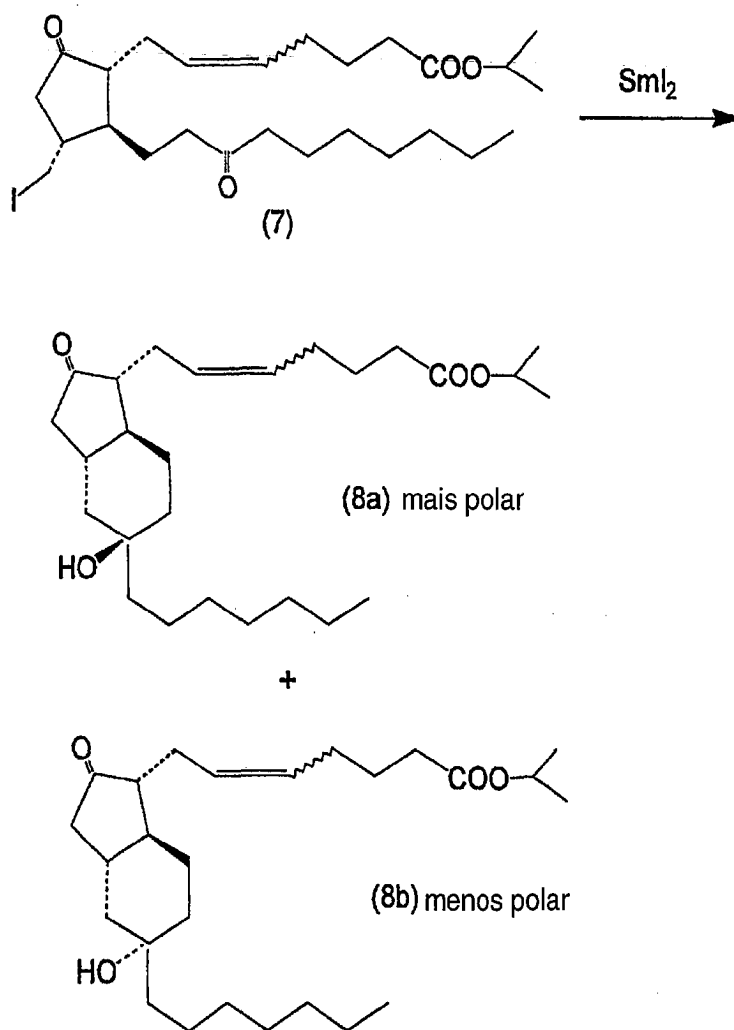
6. Preparação de 7-[(1R, 2R, 3R)-3-iodometil-5-oxo-2-(3-oxodecil) ciclopentil] hept-5-enoato de isopropila (7).



7-[(1R, 2R, 3R)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-3-iodometil-oxociclopentil] hept-5-enoato de isopropila (6) (0,16 g) foi dissolvido em um
 5 solvente misturado de ácido acético/água/tetrahydrofurano (3/1/1). A mistura
 foi agitada durante 20 horas em temperatura ambiente e durante 2,5 horas a
 50°C. Após a evaporação do solvente, o resíduo obtido foi cromatografado
 em sílica-gel (n-hexano/ acetato de etila = 1/1) para produzir 7-[(1R, 2R,
 3R)-3-iodometil-5-oxo-2-(3-oxodecil) ciclopentil] hept-5-enoato de isopropila
 10 (7). Produto 0,13 g, 86%.

7. Preparação de 7-[(1S, 3S, 6S, 7R)-3-heptil-3-hidróxi-biciclo[4.3.0] nonano-8-ona-7-il] hept-5-enoato de isopropila (8a) e

7-[(1S, 3R, 6S, 7R)-3-heptil-3-hidróxi-biciclo[4.3.0] nonano-8-ona-7-il] hept-5-enoato de isopropila (8b).



- 5 7-[(1R, 2R, 3R)-3-iodometil-2-(3-oxodecil) -5-oxociclopentil] hept-5-enoato de isopropila (7) (0,0574 g) e dicloreto de zirconoceno foram dissolvidos em tetrahidrofurano. A mistura foi sonicada sob corrente de argônio para purgar o ar fora da mistura. À mistura iodeto de samário em tetrahidrofurano (0,1 M, 2,1 ml) foi adicionado em gotas. A mistura foi agitada
- 10 durante 30 minutos em temperatura ambiente, e então ácido clorídrico (0,1 M, 1 ml) foi adicionado. Após o trabalho usual, o produto bruto foi cromatografado em sílica-gel (n-hexano/acetato de etila = 5/1). Dois produtos bicí-

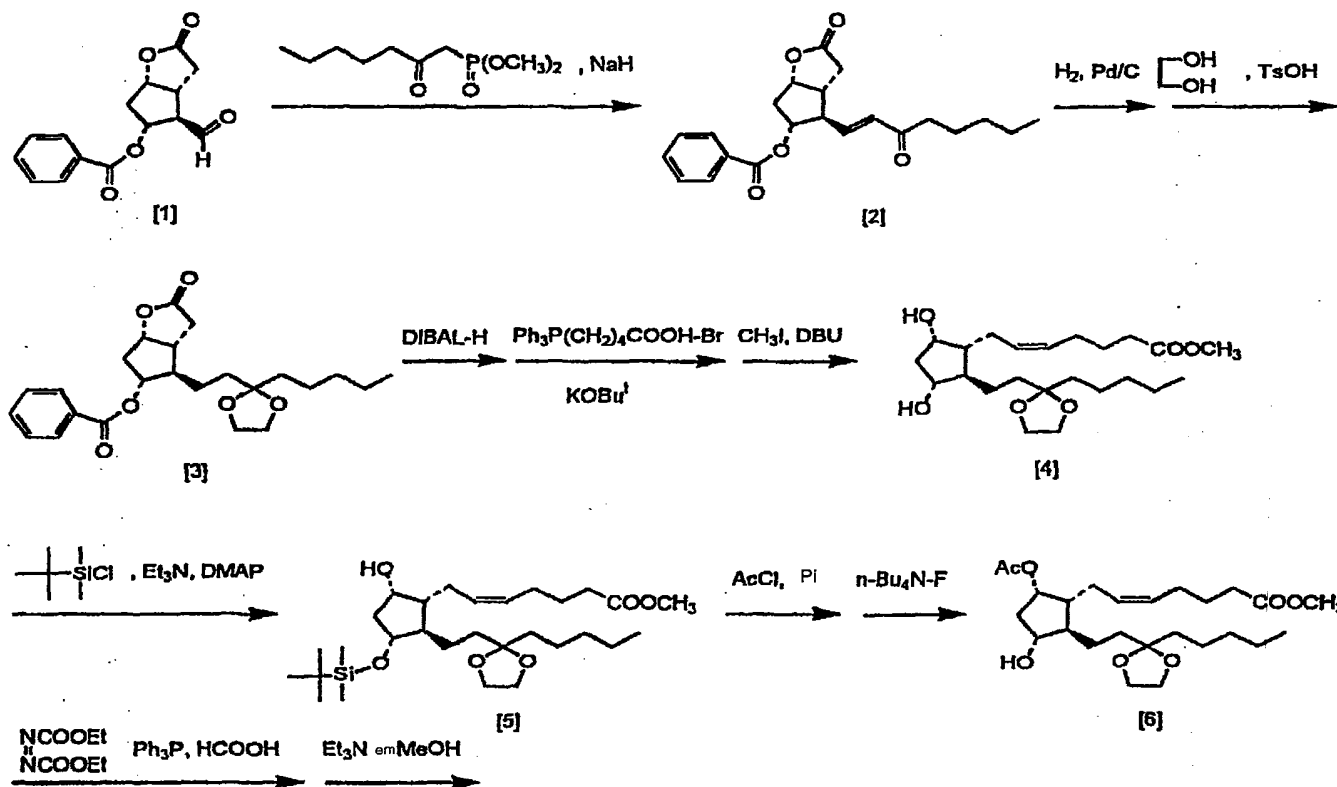
clicos, mais polar (8a) e seu epímero, menos polar (8b) e material de partida (7) foram obtidos como segue:

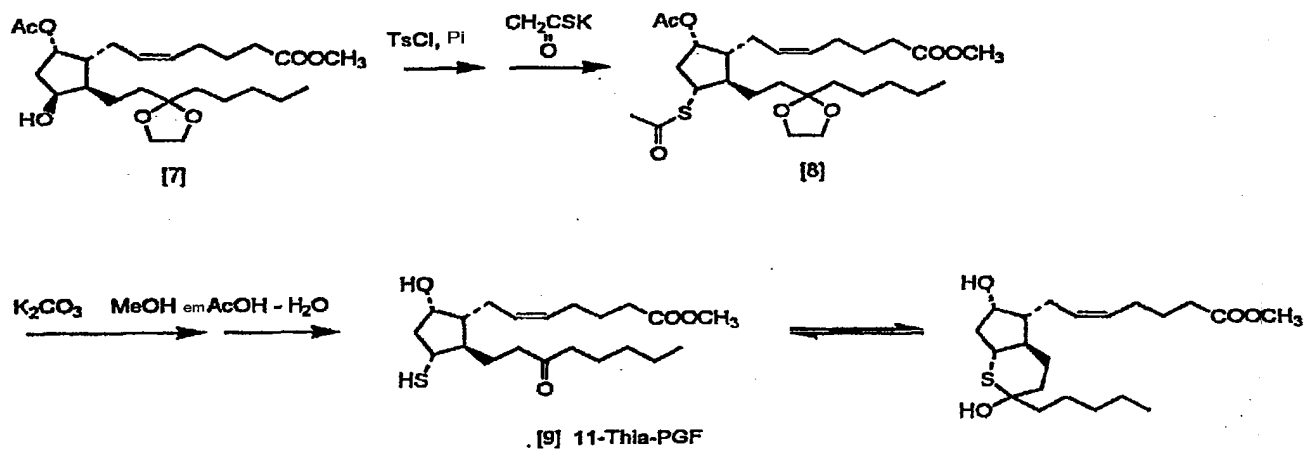
7-[(1S, 3S, 6S, 7R)-3-heptil-3-hidróxi-biciclo[4.3.0] nonano-8-ona-7-il] hept-5-enoato de isopropila (8a) e

- 5 7-[(1S, 3R, 6S, 7R)-3-heptil-3-hidróxi-biciclo[4.3.0] nonano-8-ona-7-il] hept-5-enoato de isopropila (8b) : Rendimento 8(a) 5,1 mg, Rendimento 8(b) 7,2 mg, recuperação do material de partida (7) 26,7 mg.

Uma síntese teórica para um composto representado pela Fórmula (I) onde Z é um átomo de enxofre e W₁ é um grupo -OH é apresentada

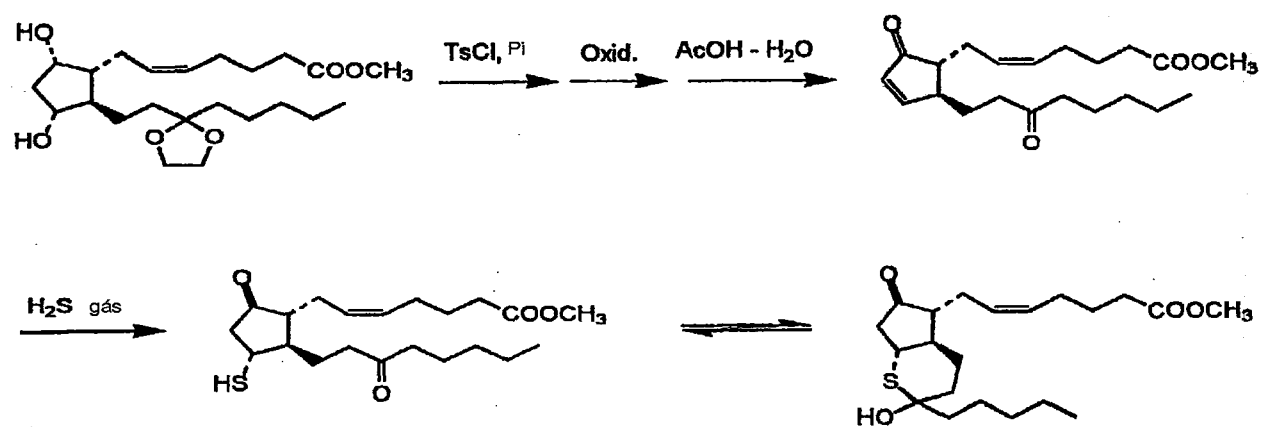
- 10 abaixo:



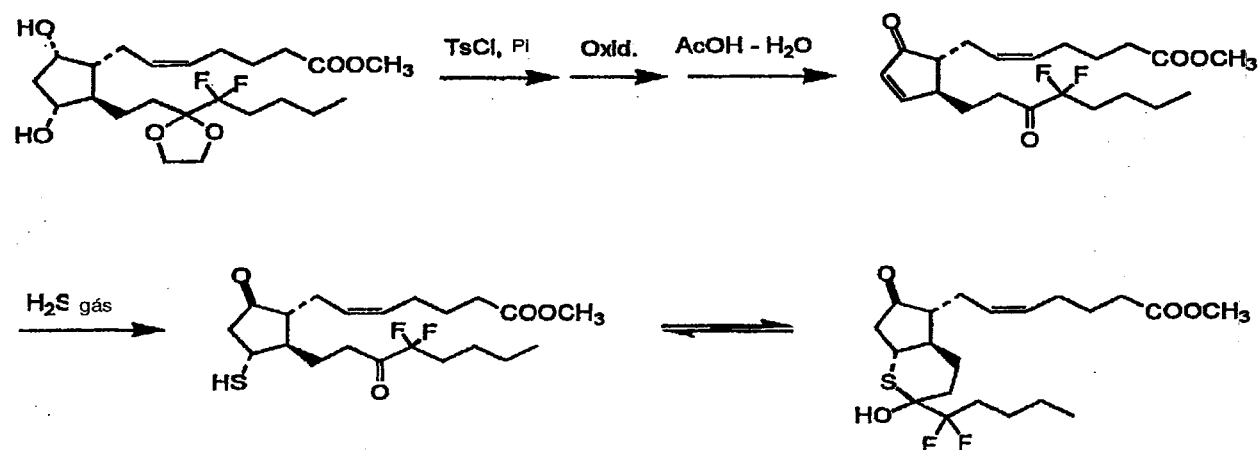


- $\text{n-Bu}_4\text{N-F}$: fluoreto de tetrabutilamônio
- DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-eno
- DIBAL-H : hidreto de diisobutilalumínio
- DMAP : 4-dimetilaminopiridina
- NaBH_4 : borohidreto de sódio

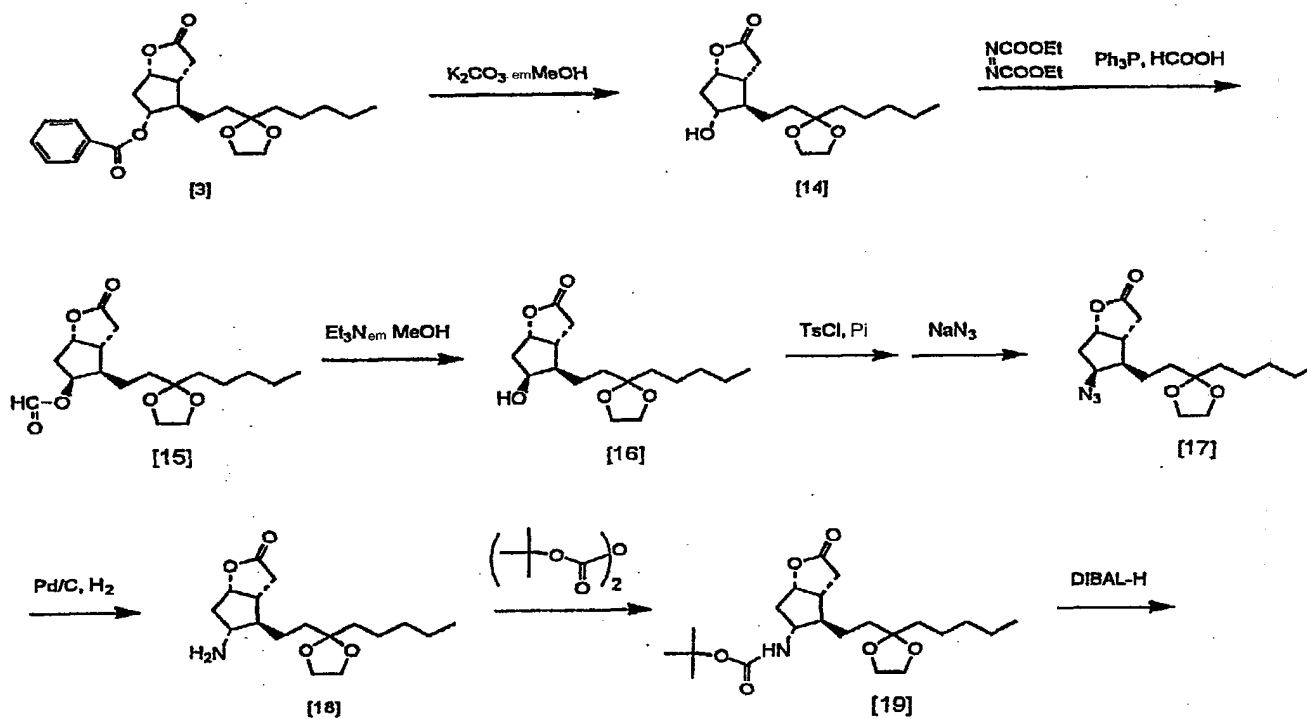
Uma síntese teórica para um composto representado pela fórmula (I) onde Z é um átomo de enxofre e W_1 é um ce-
to, é apresentada abaixo:

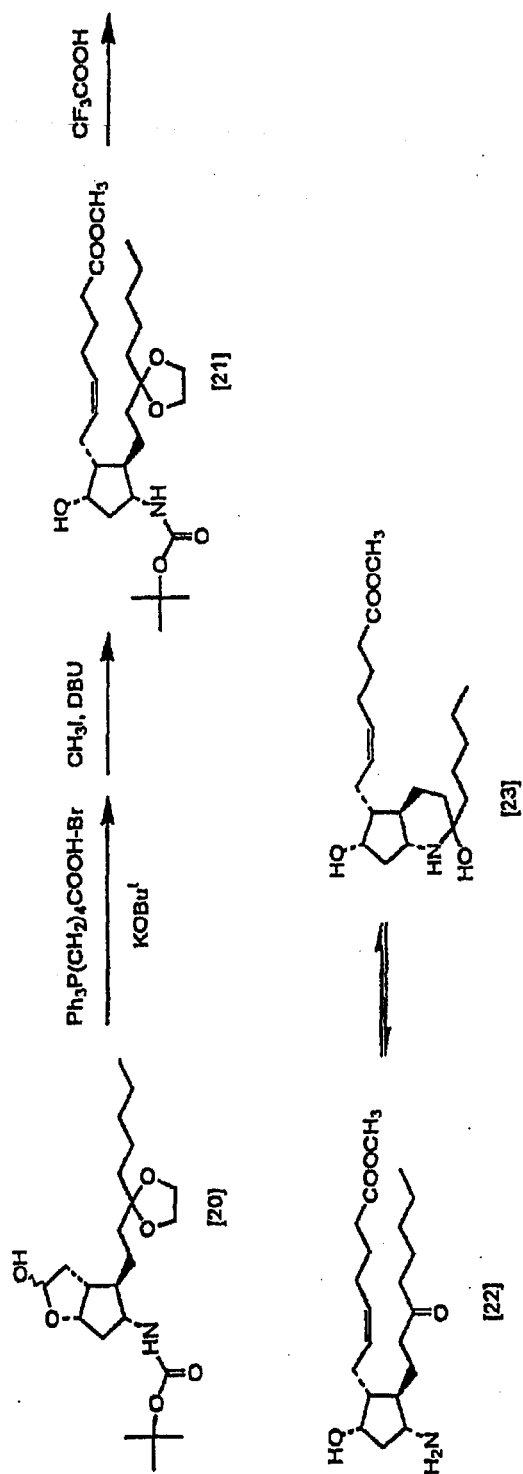


Uma síntese teórica para um composto representado pela fórmula (I) onde Z é um átomo de enxofre e W₁ é um ceto e X₁ e X₂ são átomos de flúor, é apresentada abaixo:

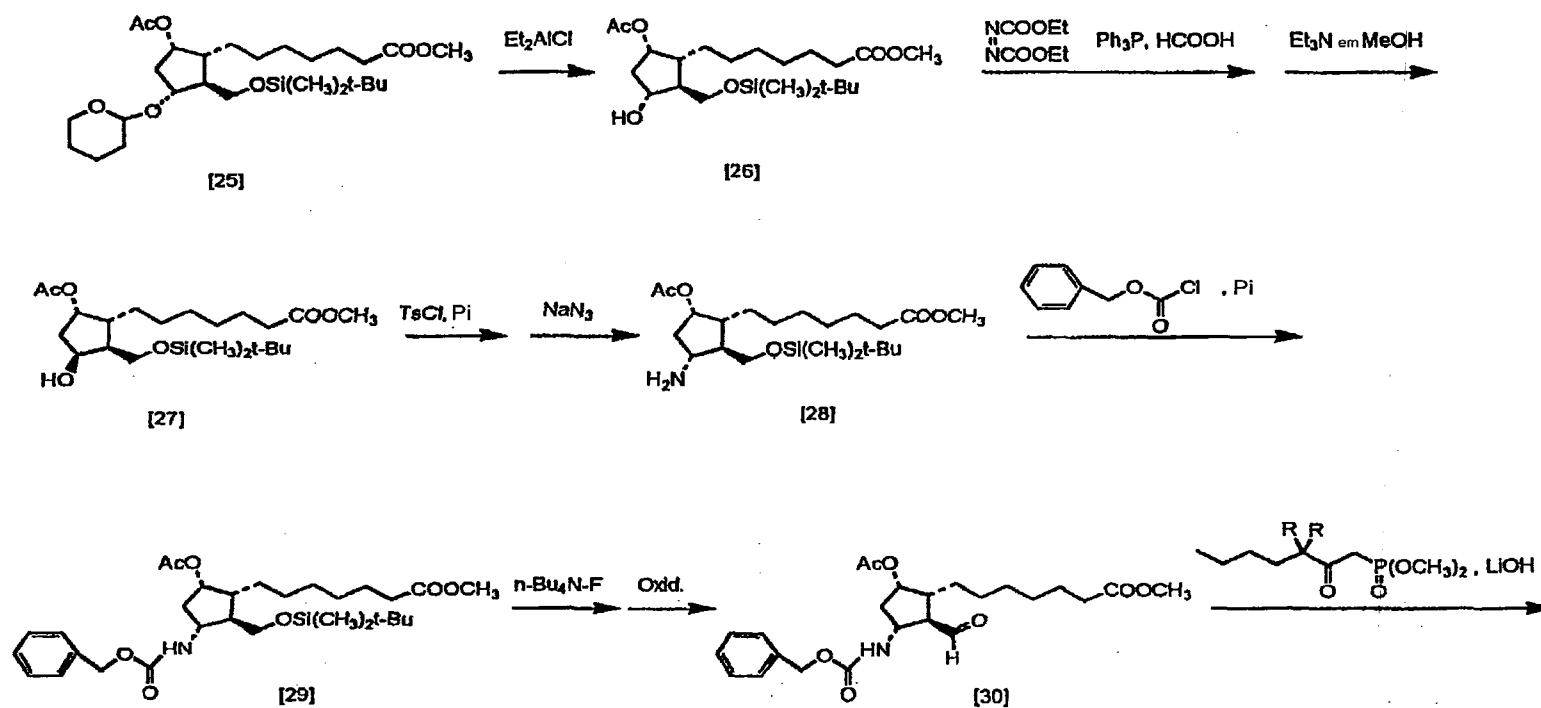


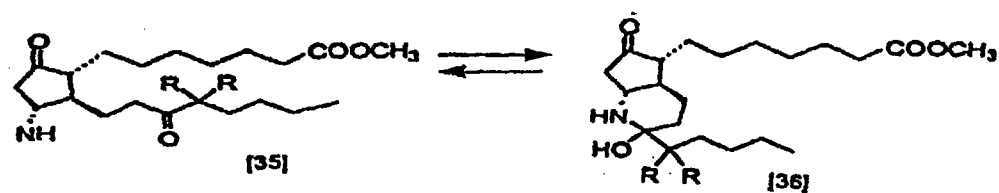
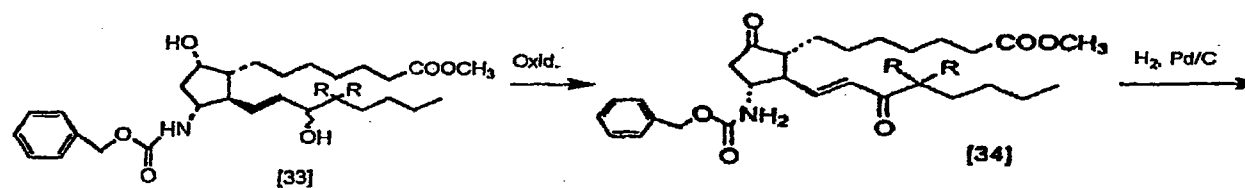
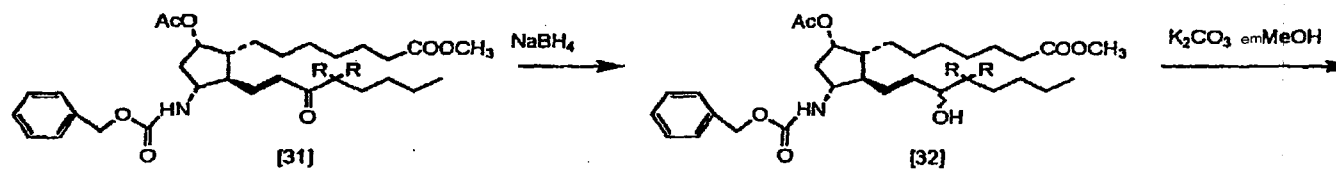
Uma síntese teórica para um composto representado pela fórmula (I) onde Z é um átomo de nitrogênio é apresentada abaixo:





Outra síntese teórica de um composto representada pela Fórmula (I) onde Z é um átomo de nitrogênio é apresentada abaixo:





$\text{R} = \text{H}$ ou F

As preparações na presente invenção não são construídas para serem limitadas à elas, e meios adequados para proteção, oxidação, redução e outros podem ser empregados.

A composição da presente invenção compreende o composto
5 bicíclico descrito acima e um glicerídeo. Os exemplos dos glicerídeos empregados na presente invenção incluem um glicerídeo de um ácido graxo não-saturado ou saturado que pode ter uma cadeia ramificada. O ácido graxo preferido é um ácido graxo de cadeia mais elevada ou cadeia média pelo menos C6, preferivelmente C6-24 átomos de carbono, por exemplo ácido
10 capróico (C6), ácido caprílico (C8), ácido cáprico (C10), ácido láurico (C12) e ácido mirístico (C14), ácido palmítico (C16), ácido palmitoléico (C16), ácido esteárico (C18), ácido oléico (C18), ácido linoléico (C18), ácido linolênico (C18), ácido ricinólico (C18) e ácido aráquico (C20).

Além disso, 2 ou mais glicerídeos podem ser empregados como
15 uma mistura.

Os exemplos da mistura de glicerídeos são misturas de triglicerídeo de ácido caprílico e triglicerídeo de ácido cáprico, óleos vegetais tal como óleo de rícino, óleo de milho, azeite, óleo de gergelim, óleo de colza, óleo de salada, óleo de semente de algodão, óleo de camélia, óleo de
20 amendoim, óleo de palma, óleo de girassol.

A composição da presente invenção pode ser geralmente preparada dissolvendo-se ou misturando-se o composto bicíclico descrito acima no glicerídeo. Quando é difícil dissolver o composto bicíclico diretamente no glicerídeo, cada deles pode ser dissolvido em um solvente no qual ambos
25 deles são solúveis respectivamente, e então as soluções podem ser combinadas. Nesta modalidade, o solvente pode ser removido sob vácuo.

De acordo com a presente invenção, a quantidade do glicerídeo relativo àquela do composto bicíclico não é limitada até agora como o objetivo da invenção, isto é, estabilização do composto bicíclico é atingida. Geralmente, 1-5.000.000 de partes em peso, preferivelmente, 5-1.000.000 de
30 partes em peso, e mais preferivelmente, 10-500.000 de partes em peso do glicerídeo podem ser empregadas por uma parte em peso do composto bicí-

clico.

A composição da presente invenção pode compreender o outro solvente de óleo. Os exemplos dos outros solventes de óleo podem incluir óleos mineirais tal como parafina líquida e parafina líquida clara, tocoferol, e
5 outros.

A relação dos glicerídeos com os outros solventes de óleo não é limitada. Os glicerídeos podem estar presente em uma quantidade que melhore pelo menos a estabilidade da composição bicíclica da presente invenção. A relação de glicerídeo em um solvente de óleo total é pelo menos 1 %
10 v/v, preferivelmente não mais do que 5 % v/v.

Em uma modalidade preferida, a composição da presente invenção é substancialmente livre de água. O termo "substancialmente livre de água" significa que a composição não contém água que é intencionalmente adicionada. É entendido que muitos materiais contém água que é
15 absorvido da atmosfera ou está presente como um complexo de coordenação em seu estado normal. A água absorvida pelos materiais higroscópicos ou presente como um hidrato é permissivelmente presente nas composições desta modalidade. De acordo com a modalidade, qualquer água que está presente na composição não deveria estar presente em quantidades tal que
20 a água tivesse um efeito deletério à composição da presente invenção.

A composição da presente invenção pode ainda conter aditivos fisiologicamente aceitáveis que não fornecem efeito adverso à estabilidade do composto da fórmula (I). Os aditivos que podem ser empregados na presente invenção incluem, porém não limitam-se a, excipientes, diluentes, en-
25 chedores, solventes, lubrificantes, auxiliares, aglutinantes, desintegrantes, revestimentos, agentes de capsulação, base de pomada, base de supositório, aerossóis, emulsificadores, agentes de dispersão, suspensões, agentes de aumento de viscosidade, agentes isotônicos, tampões, agentes analgésicos, conservantes, antioxidantes, corrigentes, aromatizantes, corantes, e
30 agentes funcionais tal como ciclodextrina, polímeros biologicamente degradáveis. Os detalhes dos aditivos podem ser selecionados daqueles descritos em qualquer dos livros didáticos em geral no campo farmacêutico. Além

disso, a composição da presente invenção pode ainda conter outro ingrediente farmaceuticamente ativo.

A composição da presente invenção pode ser formulada por uma maneira convencional. Eles podem estar na forma adequada para administração oral, supositório, injeção, ou administração tópica tal como gotas para os olhos ou pomadas. Especialmente, composições adequadas para administração oral tal como composições capsuladas e composições adequadas para administração tópica tal como gotas para os olhos são preferíveis.

A presente invenção será explicada em maiores detalhes por meios dos seguintes exemplos, que são ilustrados somente por modo de exemplo e nunca entendidos limitar o escopo da invenção.

Exemplo 1

Os compostos 1 e 2 descritos acima foram dissolvidos no triglicerídeo de ácido graxo de cadeia média (MCT)³ na quantidade mostrada na tabela 1 abaixo respectivamente. Cada das soluções foi colocada em um recipiente feito de vidro duro e armazenado em 40°C. O tempo de curso do conteúdo do composto 1 e 2 nas soluções foi determinado pelo método HPLC. O triglicerídeo de ácido graxo de cadeia média empregado aqui foi uma mistura de triglicerídeo de ácido caprílico e triglicerídeo de ácido cáprico (85 : 15). Ao mesmo tempo, cada dos compostos 1 e 2 foram somente colocados (sem ser dissolvido no solvente) no recipiente como acima e armazenado em 40°C para fornecer estudo de controle.

(1) Sob a ausência do solvente, o conteúdo do composto foi determinado como segue (método HPLC).

Os compostos 1 e 2 armazenados, e compostos padrão 1 e 2 foram precisamente pesados em volta de 0,025 g cada, e alíquotas de 5 ml exatamente de uma solução padrão interna foram adicionadas aos respectivos compostos pesados. Então o teste e preparações padrão foram obtidas adicionando-se acetonitrila (grau de cromatografia líquida) para produzir a quantidade total precisa de 10 ml cada. Cada 10 µl do teste e preparação padrão foi carregada na cromatografia líquida e determinou o conteúdo do

composto pelo método padrão interno com um ponto de curva de calibração.

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

W_S : A quantidade do composto na preparação padrão (mg)

W_T : A quantidade do composto 1 ou 2 na preparação de teste

5 Q_S : Relação de área de pico do composto na preparação padrão para o padrão interno.

Q_T : Relação de área de pico do composto na preparação de teste para o padrão interno.

Condições de Medição

10 Detector: Espectrofotômetro de absorção ultravioleta (onda de comprimento: 294 nm)

 Coluna: Um tubo inoxidável tendo cerca de 5 mm de diâmetro interno e cerca de 25 cm de comprimento, embalado com 5 µm de sílica-gel de octadecilsilila para cromatografia líquida

15 Temperatura da coluna: Estável em volta de 35°C

 Fase Móvel: Solução misturada de acetonitrila (grau de cromatografia líquida)/acetato de sódio aquoso (0,01 mol/l)/ácido acético glacial (800:200:1)

(2) Sob a presença do solvente, o conteúdo do composto foi determinado
20 como segue (método HPLC).

 Com base no valor expresso na tabela 1, uma quantidade da solução correspondendo a 36 µg do composto 1 ou 2 foi precisamente pesado. Precisamente 1,0 ml de uma solução padrão interna foi adicionada, e então o acetato de etila (grau de cromatografia líquida) foi adicionado para
25 produzir a quantidade total de 10 ml cada. Cada 0,1 ml da solução foi concentrado a vácuo para secar para produzir a preparação teste.

 Cada 18 mg do respectivo composto padrão foi precisamente pesado e misturado com acetato de etila (grau de cromatografia líquida) para produzir a quantidade total de exatamente 50 ml cada. Um (1,0) ml da
30 solução e 10, 0 ml da solução de padrão interno foram medidos precisamente e misturados com acetato de etila (grau de cromatografia líquida)

para produzir a quantidade total de 100 ml cada. Cada 0,1 ml da solução foi concentrado a vácuo para secar para produzir a preparação padrão.

5 Ao teste e preparações padrão, 0,1 ml de reagente de rotulação fluorescente e 0,85 ml de catalisador de rotulação fluorescente foram adicionados respectivamente, e a mistura foi agitada e reagida em temperatura ambiente mais do que 30 minutos. 0,05 ml de alíquotas de acetonitrila (grau de cromatografia líquida) contendo 2 % de ácido acético foram adicionados às misturas de reação respectivamente, agitado e então mantido por mais do que 30 minutos para fornecer soluções padrão e teste.

10 Cada 10 µl das soluções padrão e teste foi carregado na cromatografia líquida e determinou o conteúdo dos respectivos compostos pelo método de padrão interno com um ponto de curva de calibração.

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

W_S : a quantidade do composto na preparação padrão (mg)

15 Q_S : Relação de área de pico do composto na preparação padrão para o padrão interno.

Q_T : Relação de área de pico do composto na preparação teste para o padrão interno.

Condição de Medição

20 Detector: Espectrômetro fluorescente (excitação do comprimento de onda 259 nm, comprimento de onda fluorescente 394 nm)

Coluna: Um tubo inoxidável tendo cerca de 5 mm de diâmetro interno e cerca de 25 cm de comprimento, embalado com 5 µm de sílica-gel de octadecilsilila para cromatografia líquida

25 Temperatura da coluna: Estável em volta de 35°C

Fase móvel: solução misturada de acetonitrila (grau de cromatografia líquida)/metanol (grau de cromatografia líquida)/acetato de amônio aquoso (0,05 mol/l) (4:11:5)

Os resultados são mostrados na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

Tempo de curso dos conteúdos do compostos 1 e 2 armazenados a 40°C (%)

composto	solvente	inicial	6 dias	7 dias	14 dias	28 dias	38 dias	90 dias	191 dias
composto 1	cristal	100	-	97,2	94,1	87,4	-	-	-
	MCT ¹⁾	100	-	-	101,4	-	102,1	100,9	-
composto 2	cristal	100	84,5	-	75,0	53,4	-	-	-
	MCT ²⁾	100	-	-	99,6	98,9	-	-	99,6

1) composto 1/solvente: 0,36 mg/g

2) composto 2/solvente: 0,12 mg/g

- 5 3) mistura de triglicerídeo de ácido caprílico e triglicerídeo de ácido cáprico (85:15)

Dos resultados mostrados na Tabela 1, foi provado que a estabilidade dos compostos 1 e 2 foi significativamente melhorada misturando-se o mesmo com o glicerídeo de acordo com a presente invenção.

10 Exemplo 2

O composto 1 descrito acima foi dissolvido em vários solventes na quantidade mostrada na tabela 2 abaixo respectivamente. Cada das soluções foram colocadas em um recipiente feito de polietileno de densidade baixa (LDPE), vidro duro ou aço inoxidável e armazenados a 40°C. O conteúdo do composto 1 nas soluções após 4 semanas foi determinado pelo método HPLC de acordo com o (2) descrito acima do Exemplo 1 exceto para

15 usar composição mostrada na tabela 2 abaixo.

Os resultados são mostrados na tabela 2 abaixo.

Tabela 2

Estabilidade do composto 1 armazenado a 40°C durante 4 semanas em vários solventes.

Concentração de composto 1	Solvente	Recipiente	Percentual para início
			4 semanas depois
10 µg/mL	MCT ¹⁾	LDPE ²⁾	100,8
20 µg/mL	MCT	Vidro duro	99,5
20 µg/mL	MCT	Aço inoxidável	99,5
20 µg/mL	Óleo de rícino	LDPE	102,9
20 µg/mL	Óleo de milho	LDPE	99,6
20 µg/mL	Azeite	LDPE	99,0
20 µg/mL	Óleo de gergelim	LDPE	100,1
20 µg/mL	Água diluída	Vidro duro	39,6
10 µg/mL	Solução salina	Vidro duro	18,0

1) MCT: mistura de triglicerídeo de ácido caprílico e triglicerídeo de ácido cáprico (85:15)

2) LDPE: polietileno de densidade baixa.

A partir dos resultados mostrados na Tabela 2, foi provado que a estabilidade do composto 1 foi significativamente melhorada misturando-se o mesmo com o glicerídeo de acordo com a presente invenção.

10 Exemplo 3

O composto 1 descrito acima foi dissolvido em várias relações de MCT para óleo Mineral na quantidade mostrada na tabela 3 abaixo respectivamente. Cada das soluções foi colocada a um recipiente feito de LDPE e armazenado em 40°C. O conteúdo do composto nas soluções após 15 quatro semanas foi determinado pelo método HPLC de acordo com o descrito acima (2) do Exemplo 1 exceto para empregar a composição mostrada na tabela 3 abaixo.

Tabela 3

Estabilidade do composto 1 armazenado em 40°C durante 4 semanas em várias relações de MCT para óleo Mineral.

Concentração de composto 1	MCT/MO ¹⁾ (V/V)	Percentual para início
		4 semanas depois
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) MO: Óleo mineral

- 5 A partir dos resultados mostrados na Tabela 3, foi provado que a estabilidade do composto 1 foi significativamente melhorada misturando-se o mesmo com a mistura de glicerídeo e outro solvente de óleo de acordo com a presente invenção.

Exemplo de Formulação 1.

- 10 Cápsula.

Cinquenta (50) microgramas de composto 1 foi dissolvido em MCT para produzir a quantidade total de 100 mg, e enchido em uma cápsula no modo convencional para produzir uma forma de cápsula.

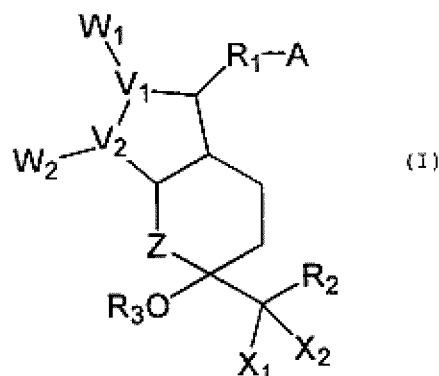
Exemplo 2 de Formulação

- 15 Gotas para os olhos

Dois vírgula cinco (2,5) microgramas de composto 1 foi dissolvido em MCT/óleo Mineral (20:80) para produzir volume total de 5 ml. A solução foi enchida em um recipiente de gota para olhos para produzir uma composição de gota para olhos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um composto bicyclico representado pela fórmula (I):

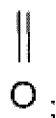


onde A é -COOH ou um sal, éter, éster ou amida deste,

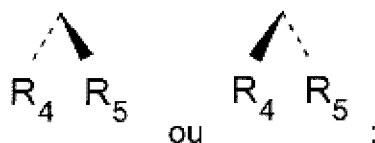
X₁ e X₂ são átomos halogênio;

V₁ e V₂ são átomos de carbono;

W₁ é



W₂ é



onde R₄ e R₅ são ambos átomos de hidrogênio;

Z é um átomo de oxigênio;

R₁ é um grupo de hidrocarboneto alifático linear ou ramificado que possui 1 a 14 átomos de carbono;

R₂ é um grupo de hidrocarboneto alifático linear ou ramificado não-saturado ou saturado que possui 1 a 14 átomos de carbono;

R₃ é um átomo de hidrogênio,

e um glicerídeo, em que o glicerídeo é um glicerídeo de um ácido graxo tendo de 6 a 20 átomos de carbono selecionado dentro o grupo consistindo em ácido capróico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido palmitoléico, ácido esteárico, ácido oléico, ácido linoléico, ácido linolênico, ácido ricinólico e ácido aráquico.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto bicíclico é o composto de fórmula (I), em que X_1 e X_2 são átomos de flúor.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada
5 pelo fato de que o composto bicíclico é o composto que apresenta a fórmula (I), em que

R_1 é um grupo de hidrocarboneto alifático linear ou ramificado não-substituído que possui 1 a 14 átomos de carbono, e

R_2 é um grupo de hidrocarboneto alifático linear ou ramificado
10 não-substituído não-saturado ou saturado que possui 1 a 14 átomos de carbono.

4. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o glicerídeo é uma mistura de 2 ou mais glicerídeos de um ácido graxo tendo de 6 a 20 átomos de carbono selecionado dentre o grupo
15 consistindo em ácido capróico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido palmitoléico, ácido esteárico, ácido oléico, ácido linoléico, ácido linolênico, ácido ricinólico e ácido aráquico.

5. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o referido glicerídeo é misturado com o outro solvente de
20 óleo, em que o solvente de óleo é óleo mineral ou tocoferol.

6. Composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o referido outro solvente de óleo é óleo mineral.

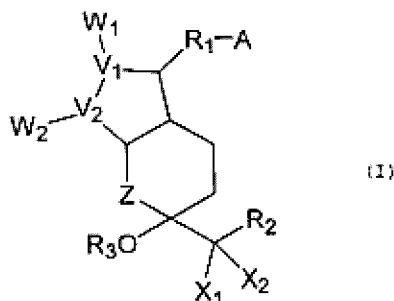
7. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que está em uma forma de dosagem adequada para
25 administração oral.

8. Composição de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que é formulada como cápsula.

9. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que está em uma forma de dosagem adequada para
30 administração tópica.

10. Composição de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que é formulada como gota para os olhos.

11. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto bicíclico representado pela fórmula (I):



em que A é -COOH ou sal, éter, éster ou amida deste,

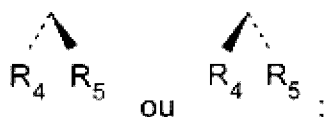
X_1 e X_2 são átomos de halogênio;

V_1 e V_2 são átomos de carbono;

W_1 é



W_2 é



em que R_4 e R_5 são ambos átomos de hidrogênio;

Z é um átomo de oxigênio;

R_1 é um grupo de hidrocarboneto alifático linear ou ramificado que possui 1 a 14 átomos de carbono;

R_2 é um grupo de hidrocarboneto alifático saturado ou não-saturado, linear ou ramificado que possui 1 a 14 átomos de carbono;

R_3 é um átomo de hidrogênio.

12. Composição de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o composto bicíclico é o composto da fórmula (I), onde X_1 e X_2 são átomos de flúor.

13. Composição de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que

R_1 é um resíduo de hidrocarboneto C_{1-14} alifático não-substituído linear ou ramificado;

R_2 é um resíduo de hidrocarboneto C_{1-14} alifático saturado ou

não-saturado, linear ou ramificado.

14. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 13, caracterizada pelo fato de que a proporção de composto bicíclico para tautômero monocíclico é de pelo menos 1:1.

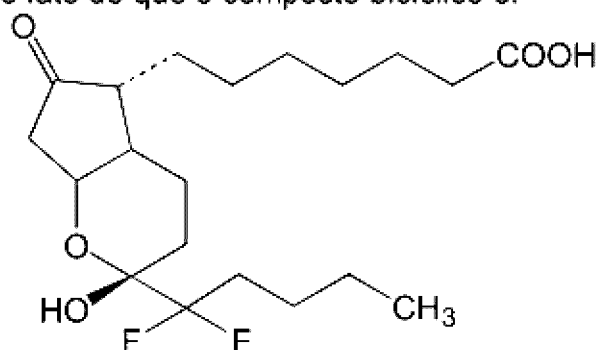
5 15. Composição de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a proporção de composto bicíclico para tautômero monocíclico é de pelo menos 90:10.

16. Composição de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a proporção de composto bicíclico para
10 tautômero monocíclico é de pelo menos 96:4.

17. Composição de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a proporção de composto bicíclico para tautômero monocíclico é substancialmente 100:0.

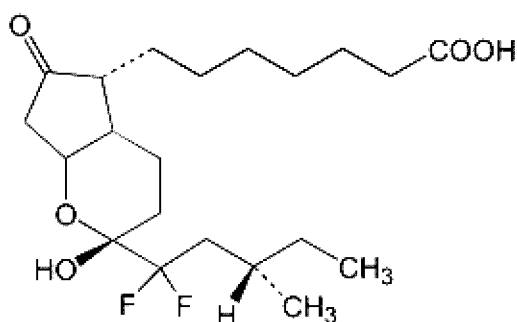
18. Composição de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a composição é livre de água.
15

19. Composição de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que o composto bicíclico é:



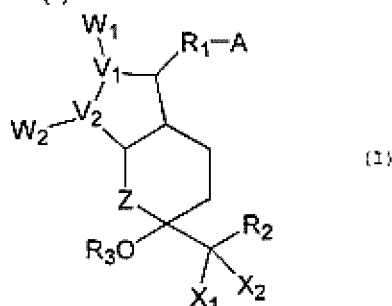
ácido 7-[(1R,3R,6R,7R)-3-(1,1-difluoropentil)- 3-hidroxi-2-oxabicyclo[4.3.0]
nonan-8-ona-7-il]heptanóico.

20 20. Composição de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que o composto bicíclico é:



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

21. Composto bicíclico, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (I):



5 em que A é -COOH ou um sal, éter, éster ou amida deste,

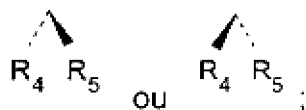
X_1 e X_2 são átomos de halogênio;

V_1 e V_2 são átomos de carbono;

W_1 é



W_2 é



10 em que R_4 e R_5 são ambos átomos de hidrogênio;

Z é um átomo de oxigênio;

R_1 é um grupo de hidrocarboneto alifático linear ou ramificado que possui 1 a 14 átomos de carbono;

R_2 é um grupo de hidrocarboneto alifático saturado ou não-saturado, linear ou ramificado que possui 1 a 14 átomos de carbono;

R_3 é um átomo de hidrogênio.

22. Composto de acordo com a reivindicação 21, caracterizado

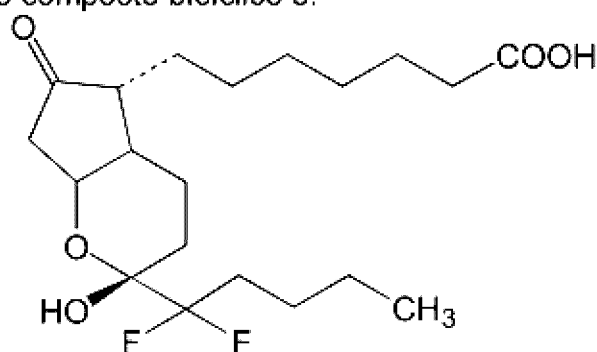
pelo fato de que o composto bicíclico é o composto da fórmula (I), em que X_1 e X_2 são átomos de flúor.

23. Composto de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que

5 R_1 é um resíduo de hidrocarboneto C_{1-14} alifático não-substituído linear ou ramificado;

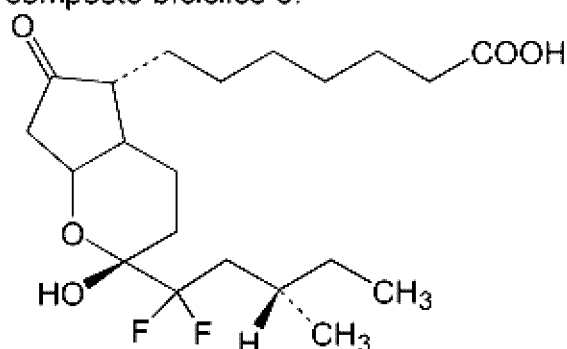
R_2 é um resíduo de hidrocarboneto C_{1-14} alifático saturado ou não-saturado, linear ou ramificado.

24. Composto de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o composto bicíclico é:



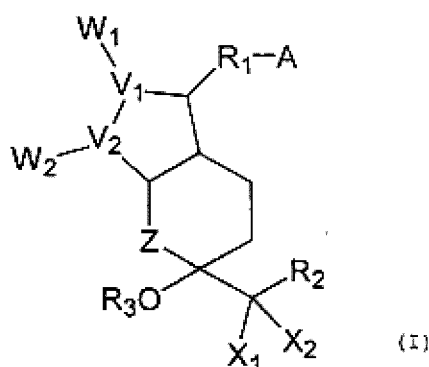
ácido 7-[(1R,3R,6R,7R)-3-(1,1-difluoropentil)-3-hidróxi- 2-oxabicyclo[4.3.0]nonan-8-on-7-il]heptanóico.

25. Composto de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o composto bicíclico é:



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

26. Processo para estabilizar um composto biciclíco representado pela fórmula (I):



onde A é -COOH ou um sal, éter, éster ou amida deste,

X_1 e X_2 são átomos de halogênio;

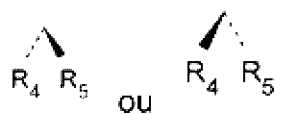
V_1 e V_2 são átomos de carbono;

W_1 é



5

W_2 é



em que R_4 e R_5 são ambos átomos de hidrogênio;

Z é um átomo de oxigênio;

R_1 é um grupo de hidrocarboneto alifático linear ou ramificado que possui 1 a 14 átomos de carbono;

10

R_2 é um grupo de hidrocarboneto alifático linear ou ramificado não-saturado ou saturado que possui 1 a 14 átomos de carbono;

R_3 é um átomo de hidrogênio,

o referido processo sendo caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de misturar o mesmo com um glicerídeo, em que o glicerídeo é um glicerídeo de um ácido graxo tendo de 6 a 20 átomos de carbono selecionado dentro o grupo consistindo em ácido capríco, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido palmitoléico, ácido esteárico, ácido oléico, ácido linoléico, ácido linolênico, ácido ricinólico e ácido aráquico.

20

27. Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o referido composto bicíclico é o composto de fórmula (I),

em que

R_1 é um grupo de hidrocarboneto alifático linear ou ramificado não-substituído que possui 1 a 14 átomos de carbono,

5 R_2 é um grupo de hidrocarboneto alifático linear ou ramificado não-substituído não-saturado ou saturado que possui 1 a 14 átomos de carbono.

28. Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o glicerídeo é uma mistura de 2 ou mais glicerídeos de um ácido graxo tendo de 6 a 20 átomos de carbono selecionado dentro o grupo
10 consistindo em ácido capríco, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido palmitoléico, ácido esteárico, ácido oléico, ácido linoléico, ácido linolênico, ácido ricinólico e ácido aráquico.

29. Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o referido glicerídeo é misturado com outro solvente de
15 óleo, em que o solvente de óleo é óleo mineral ou tocoferol.

30. Processo de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o outro referido solvente de óleo é óleo mineral.

31. Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que está em uma forma de dosagem adequada para
20 administração oral.

32. Processo de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que está formulado como cápsula.

33. Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que está em uma forma de dosagem adequada para
25 administração tópica.

34. Processo de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que é formulado como gotas para olhos.