



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 10 913 T2 2005.06.09**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 220 849 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 10 913.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP00/07109**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 966 462.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/027099**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.10.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **19.04.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.07.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **19.05.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.06.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 311/94**

**C07D 333/78, A61K 31/352, A61K 47/00,
C07C 69/738**

(30) Unionspriorität:

159549 P 15.10.1999 US

(73) Patentinhaber:

Sucampo AG, Zug, CH

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**UENO, Ryuji, Montgomery, US; HABE, Tsuyoshi,
Sasayama-shi, JP**

(54) Bezeichnung: **Bizyklische Verbindungen, Zusammenstellung und Verfahren zu ihrer Stabilisierung**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine neuartige Zusammensetzung, die eine neuartige bicyclische Verbindung und ein Glycerid umfasst, sowie ein Verfahren zur Stabilisierung der bicyclischen Verbindung, welches die Stufe des Vermischens derselben mit einem Glycerid umfasst.

STAND DER TECHNIK

[0002] Glyceride werden im medizinischen Bereich umfangreich verwendet und sie sind nützlich als Sofort-Alimentations- oder Entero-Protektions-Mittel (JP-A-4-210631). Überdies sind sie auch als Lösungsmittel für zahlreiche pharmazeutisch aktive Verbindungen wie aktive Vitamine der D-Reihe, Diazepam, Thiazolderivate, Prostaglandine oder Flavonoide, als Verdünnungsmittel für die Kapselherstellung, als Vehikel für Augentropfen und als Stabilisierungsmittel (JP-A-53-50141, JP-A-53-75320, US 4,248,867, JP-A-55-136219, US 4,247,702, JP-A-59-137413, JP-A-02-204417, JP-A-04-46122, US 5,411,952, US 5,474,979, und US 5,981,607) nützlich.

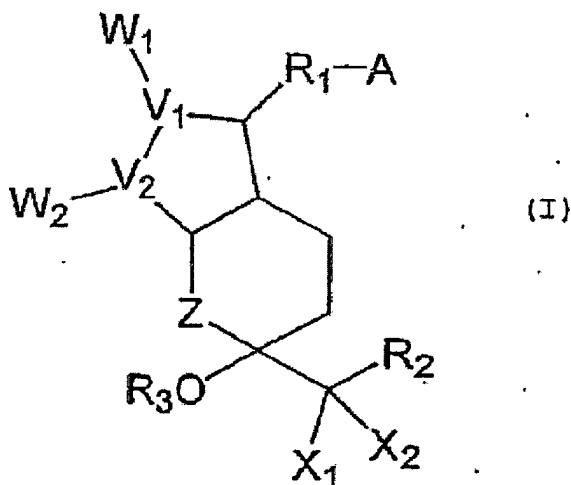
[0003] Der Stand der Technik gibt jedoch keinen Hinweis auf die Wirkung von Glyceriden auf die neuartigen pharmazeutisch aktiven bicyclischen Verbindungen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

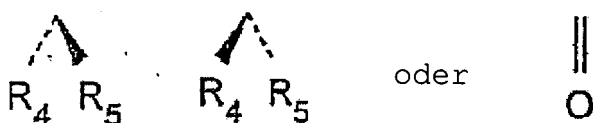
[0004] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine neuartige Zusammensetzung bereitzustellen, die eine bestimmte bicyclische Verbindung mit einer pharmakologischen Aktivität und ein Glycerid umfasst, sowie ein Verfahren zur Stabilisierung der bicyclischen Verbindung durch Vermischen derselben mit einem Glycerid.

[0005] Die benannten Erfinder haben Untersuchungen durchgeführt, um die Stabilität einer neuen bicyclischen Verbindung zu verbessern, und dabei gefunden, dass eine Zusammensetzung, welche die bicyclische Verbindung und ein Glycerid umfasst, die vorgenannte Aufgabe lösen kann.

[0006] Sinngemäß stellt die vorliegende Erfindung eine neue Zusammensetzung umfassend eine bicyclische Verbindung der Formel (I):



worin A -CH₂OH, -COCH₂OH, -COOH oder ein Salz-, Ether-, Ester- oder Amidderivat davon ist,
X₁ und X₂ für ein Wasserstoffatom, C₁₋₆-Alkyl oder ein Halogenatom stehen;
V₁ und V₂ Kohlenstoff- oder Sauerstoffatome sind;
W₁ und W₂



sind, worin R₄ und R₅ für ein Wasserstoffatom, Hydroxy, ein Halogenatom, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy oder Hydroxy-C₁₋₆-Alkyl stehen, mit der Maßgabe, dass R₄ und R₅ nicht gleichzeitig Hydroxy oder C₁₋₆-Alkoxy sind;
Z ein Kohlenstoff-, Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom ist;
R₁ für einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen C₁₋₁₄ aliphatischen Kohlenwasserstoffrest steht, der

unsubstituiert oder mit einem Halogenatom, einer Alkylgruppe, Hydroxy, Oxo, Aryl oder einer heterocyclischen (mono- bis tricyclischen heterocyclischen Gruppe mit (einem) 5–14-gliedrigen unsubstituierten oder C-substituierten Ring(en)) Gruppe substituiert ist;

R_2 für einen gesättigten oder ungesättigten C_{1-14} aliphatischen Kohlenwasserstoff, der unsubstituiert oder mit einem Halogenatom, Oxo, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkanoyloxy, Cycloalkyl mit drei oder mehr Kohlenstoffatomen, Cycloalkyloxy mit drei oder mehr Kohlenstoffatomen, Aryl, Aryloxy, einer heterocyclischen (mono- bis tricyclischen heterocyclischen Gruppe mit (einem) 5–14-gliedrigen unsubstituierten oder C-substituierten Ring(en)) Gruppe oder einer heterocyclischen (mono- bis tricyclischen heterocyclischen Gruppe mit (einem) 5–14-gliedrigen unsubstituierten oder C-substituierten Ring(en))-oxy Gruppe substituiert ist; Cycloalkyl mit drei oder mehr Kohlenstoffatomen; Cycloalkyloxy mit drei oder mehr Kohlenstoffatomen; Aryl, Aryloxy, eine heterocyclische (mono- bis tricyclische heterocyclische Gruppe mit (einem) 5–14-gliedrigen unsubstituierten oder C-substituierten Ring(en)) Gruppe oder eine heterocyclische (mono-bis tricyclische heterocyclische Gruppe mit (einem) 5–14-gliedrigen unsubstituierten oder C-substituierten Ring(en))-oxy Gruppe steht;

R_3 ein Wasserstoffatom ist; und ein Glycerid;

und worin Aryl unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, Naphthyl, TolyI oder Xylyl ist; sowie Verfahren zur Stabilisierung der oben beschriebenen bicyclischen Verbindung mittels Auflösen dieser Verbindung in einem Glycerid bereit.

[0007] In der oben gezeigten Formel (I) soll der Begriff "ungesättigt" in den Definitionen für R_1 und R_2 mindestens eine oder mehrere Doppelbindungen und/oder Dreifachbindungen einschließen, die zwischen den Kohlenstoffatomen der Haupt- und/oder Seitenketten isoliert, separat oder aufeinanderfolgend vorliegen. Gemäß der üblichen Nomenklatur wird eine ungesättigte Bindung zwischen zwei aufeinanderfolgenden Positionen durch Bezeichnung der niedrigeren Zahl der zwei Positionen angezeigt, und eine ungesättigte Bindung zwischen zwei distalen Positionen wird durch Bezeichnung beider Positionen angezeigt.

[0008] Die Wendung "niederer oder mittlerer aliphatischer Kohlenwasserstoff" bezieht sich auf eine geradkettige oder verzweigt-kettige Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen (für eine Seitenkette sind 1 bis 3 Kohlenstoffe bevorzugt), und vorzugsweise mit 1 bis 10, insbesondere 2 bis 8 Kohlenstoffatomen für R_1 und 1 bis 10, insbesondere 1 bis 8 Kohlenstoffatomen für R_2 .

[0009] Der Begriff "Halogenatom" umfasst Fluor, Chlor, Brom und Jod. Besonders bevorzugt ist ein Fluoratom.

[0010] Der Begriff "niedrig" bzw. "Nieder-" soll in der ganzen Beschreibung eine Gruppe einschließen, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, sofern nichts anderes angegeben ist.

[0011] Der Begriff "Nieder-Alkyl" bezieht sich auf eine geradkettige oder verzweigt-kettige gesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und schließt zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl und Hexyl ein.

[0012] Der Begriff "Nieder-Alkoxy" bezieht sich auf eine Gruppe Nieder-Alkyl-O-, worin Nieder-Alkyl wie oben definiert ist.

[0013] Der Begriff "Hydroxy(nieder)alkyl" bezieht sich auf eine Nieder-Alkylgruppe wie sie oben definiert ist, die mit mindestens einer Hydroxygruppe substituiert ist, wie Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl und 1-Methyl-1-hydroxyethyl.

[0014] Der Begriff "Nieder-Alkanoyloxy" bezieht sich auf eine Gruppe der Formel RCO-O-, worin RCO- eine Acylgruppe ist, die durch Oxidation einer Nieder-Alkylgruppe, die wie oben definiert ist, gebildet worden ist, wie Acetyl.

[0015] Der Begriff "Nieder-Cycloalkyl" bezieht sich auf eine cyclische Gruppe, die durch Cyclisierung einer Nieder-Alkylgruppe, wie sie oben definiert ist, gebildet worden ist, die aber drei oder mehr Kohlenstoffatome enthält und zum Beispiel Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl einschließt.

[0016] Der Begriff "Nieder-Cycloalkyloxy" bezieht sich auf die Gruppe Nieder-Cycloalkyl-O-, worin Nieder-Cycloalkyl wie oben definiert ist.

[0017] Der Begriff "Aryl" kann unsubstituierte oder substituierte aromatische Kohlenwasserstoffringe (vorzugsweise monocyclische Gruppen, zum Beispiel Phenyl, Naphthyl, TolyI, Xylyl einschließen. Beispiele für die

Substituenten sind Halogenatome und Halogen(nieder)alkyl, worin die Halogenatome und Nieder-Alkyl wie oben definiert sind.

[0018] Der Begriff "Aryloxy" bezieht sich auf eine Gruppe der Formel ArO- , worin Ar Aryl wie oben definiert ist.

[0019] Der Begriff "heterocyclische Gruppe" kann eine mono- bis tricyclische, vorzugsweise monocyclische heterocyclische Gruppe einschließen, die einen 5 bis 14-, vorzugsweise 5 bis 10-gliedrigen Ring mit ggf. substituiertem Kohlenstoffatom und 1 bis 4, vorzugsweise 1 bis 3, von 1 oder 2 Typen von Heteroatomen, ausgewählt aus einem Stickstoffatom, Sauerstoffatom und Schwefelatom. Beispiele für die heterocyclische Gruppe schließen Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Furazanyl, Pyranlyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, 2-Pyrrolinyl, Pyrrolidinyl, 2-Imidazolinyll, Imidazolidinyl, 2-Pyrazolinyl, Pyrazolidinyl, Piperidino, Piperazinyl, Morpholino, Indolyl, Benzothienyl, Chinolyl, Isochinolyl, Purinyl, Chinazolinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenanthridinyl, Benzimidazolyl, Benzimidazolonyl, Benzothiazolyl, Phenothiazinyl mit ein. Beispiele für den Substituenten in diesem Fall schließen Halogen und Halogen-substituierte Nieder-Alkylgruppen ein, worin das Halogenatom und die Nieder-Alkylgruppe wie oben beschrieben sind.

[0020] Der Begriff "heterocyclische Oxy-Gruppe" bedeutet eine Gruppe der Formel HcO- , worin Hc eine wie oben beschriebene heterocyclische Gruppe ist.

[0021] Der Begriff "funktionelles Derivat" von A bedeutet Salze (vorzugsweise pharmazeutisch annehmbare Salze), Ether, Ester und Amide.

[0022] Geeignete "pharmazeutisch annehmbare Salze" schließen üblicherweise verwendete nicht-toxische Salze, zum Beispiel ein Salz mit einer anorganischen Base, wie ein Alkalimetall-Salz (wie ein Natriumsalz und Kaliumsalz), ein Erdalkalimetallsalz (wie ein Calciumsalz und Magnesiumsalz), ein Ammoniumsalz oder ein Salz mit einer organischen Base zum Beispiel ein Aminsatz (wie ein Methylaminsatz, Dimethylaminsatz, Cyclohexylaminsatz, Benzylaminsatz, Piperidinsatz, Ethylendiaminsatz, Ethanolaminsatz, Diethanolaminsatz, Triethanolaminsatz, Tris(hydroxymethylamino)ethansatz, Monomethyl-monoethanolaminsatz, Procainsatz und Koffeinsatz), ein basisches Aminosäuresatz (wie ein Argininsatz und ein Lysinsatz), ein Tetraalkylammoniumsalz und dergleichen ein. Diese Salze können durch ein herkömmliches Verfahren, zum Beispiel aus der entsprechenden Säure und Base oder durch einen Salzaustausch, hergestellt werden.

[0023] Beispiele für die Ether schließen Alkylether, zum Beispiel Nieder-Alkylether wie Methylether, Ethylether, Propylether, Isopropylether, Butylether, Isobutylether, t-Butylether, Pentylether und 1-Cyclopropylethylether und mittlere oder höhere Alkylether wie Octylether, Diethylhexylether, Laurylether und Cetylether, ungesättigte Ether wie Oleylether und Linolenylether, Nieder-Alkenylether wie Vinyllether, Allylether, Nieder-Alkinylether wie Ethinylether und Propinylether, Hydroxy(nieder)alkylether wie Hydroxyethylether und Hydroxyisopropylether, Nieder-Alkoxy(nieder)alkylether wie Methoxymethylether und 1-Methoxyethylether, ggf. substituierte Arylether wie Phenylether, Tosylether, t-Butylphenylether, Salicylether, 3,4-Dimethoxyphenylether und Benzamidophenylether, und Aryl(nieder)alkylether wie Benzylether, Tritylether und Benzhydrylether ein.

[0024] Beispiele für die Ester schließen aliphatische Ester, zum Beispiel Nieder-Alkylester wie Methylester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, Isobutylester, t-Butylester, Pentylester und 1-Cyclopropylethylester, Nieder-Alkenylester wie Vinylester und Allylester, Nieder-Alkinylester wie Ethinylester und Propinylester, Hydroxy(nieder)alkylester wie Hydroxyethylester, Nieder-Alkoxy(nieder)alkylester wie Methoxymethylester und 1-Methoxyethylester, und ggf. substituierte Arylester wie zum Beispiel Phenylester, Tosylester, t-Butylphenylester, Salicylester, 3,4-Dimethoxyphenylester und Benzamidophenylester, und Aryl(nieder)alkylester wie Benzylester, Tritylester und Benzhydrylester ein. Beispiele für die Amide sind Mono- oder Di-niederalkylamide wie Methylamide, Ethylamide und Dimethylamide, Arylamide wie Anilide und Toluide, und Alkyl- oder Arylsulfonamide wie Methylsulfonamide, Ethylsulfonamide und Tolylsulfonamide.

[0025] Vorzugsweise bedeutet A $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, einen Ester, einen Ether oder ein Amid davon.

[0026] Eine bevorzugte Kombination von X_1 und X_2 ist, dass mindestens eines von X_1 und X_2 ein Halogenatom ist und, mehr bevorzugt, beide für Halogen-, insbesondere Fluoratome, stehen.

[0027] Vorzugsweise steht W_1 für $=\text{O}$ oder, wenn einer von R_4 und R_5 Wasserstoff ist, bedeutet der andere Hydroxy.

[0028] Vorzugsweise stehen R_4 und R_5 in W_2 beide für Wasserstoffatome.

[0029] Vorzugsweise ist Z ein Sauerstoffatom.

[0030] Vorzugsweise steht R_1 für einen unsubstituierten gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen niederen-mittleren aliphatischen Kohlenwasserstoffrest. Er weist vorzugsweise 1 bis 10 Kohlenstoffatome, mehr bevorzugt 2 bis 8 Kohlenstoffatome, auf.

[0031] Beispiele für R_1 schließen zum Beispiel die folgenden Gruppen ein:

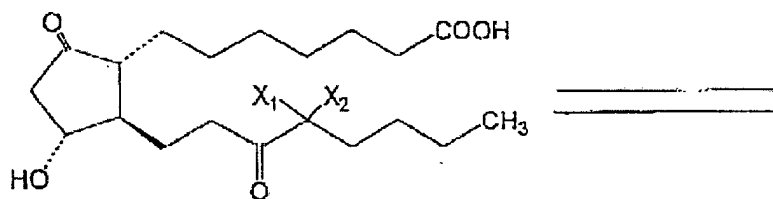
-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH=CH-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-,
 -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-,
 -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-(CH₃)-CH₂-.

[0032] Vorzugsweise steht R_2 für einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen niederen-mittleren aliphatischen Kohlenwasserstoffrest. Er kann vorzugsweise 1 bis 10 Kohlenstoffatome, mehr bevorzugt 1 bis 8 Kohlenstoffatome, aufweisen.

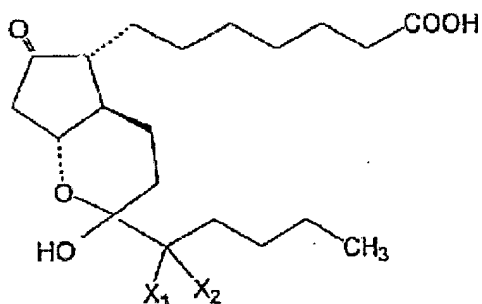
[0033] R_3 bedeutet ein Wasserstoffatom.

[0034] Die bicyclischen Verbindungen umfassen nicht nur die Verbindungen der oben genannten Formel (I), sondern auch optische Isomere, Stereoisomere und tautomere Isomere davon.

[0035] Es ist bekannt, dass eine bicyclische Verbindung mit der unten gezeigten Formel (Tautomer II) im Gleichgewicht mit ihrem tautomeren Isomeren, 13,14-Dihydro-15-keto-prostaglandin-Verbindung (Tautomer I) (USP 5,166,174, USP 5,225,439, USP 5,284,858, USP 5,380,709, USP 5,428,062 und US 5,886,034, diese zitierten Referenzen werden durch Bezugnahme hierin aufgenommen) vorliegen.



Tautomer I



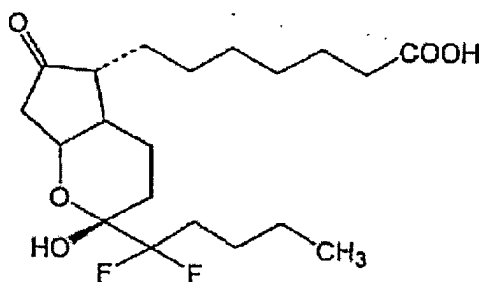
Tautomer II

[0036] Es ist jedoch gefunden worden, dass in Abwesenheit von Wasser die oben gezeigten tautomeren Verbindungen überwiegend in Form der bicyclischen Verbindung vorliegen. In wässrigen Medien nimmt man an,

dass eine Wasserstoffbindung zwischen dem Wassermolekül und zum Beispiel der Keto-Gruppe an der Kohlenwasserstoffkette auftritt, wodurch die Bildung eines bicyclischen Rings behindert wird. Zusätzlich nimmt man an, dass das bzw. die Halogenatom(e) bei X_1 und/oder X_2 die Bildung des bicyclischen Rings fördern, wie bei der unten gezeigten Verbindung 1 oder 2. Die bicyclischen/monocyclischen Strukturen können beispielsweise in einem Verhältnis von 6:1 in D_2O , 10:1 in CD_3OD-D_2O und 96:4 in $CDCl_3$ vorliegen. Demgemäß ist eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung die Zusammensetzung, in der die bicyclische Form in einem Verhältnis von bicyclisch/monocyclisch von mindestens 50:50, vorzugsweise 90:10 oder noch höher, bis im Wesentlichen nurmehr die bicyclische Verbindung vorliegt, wobei 100 bicyclische Verbindung von der Erfindung mitumfasst werden.

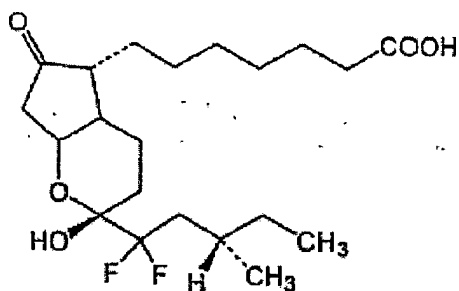
[0037] Bevorzugte Ausführungsformen der Verbindung schließen die unten gezeigten Verbindungen 1 und 2 ein:

Verbindung 1



7-[(1R,3R,6R,7R)-3-(1,1-Difluorpentyl)-3-hydroxy-2-oxabicyclo[4.3.0]nonan-8-on-7-yl]heptylsäure

Verbindung 2



7-[(1R,6R,7R)-3-[(3S)-1,1-Difluor-3-methylpentyl]-3-hydroxy-2-oxabicyclo[4.3.0]nonan-8-on-7-yl]heptylsäure

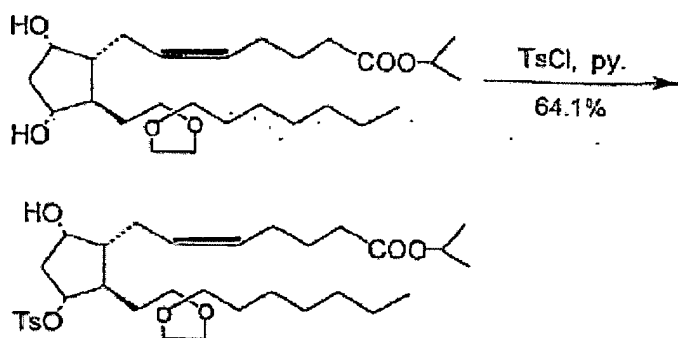
[0038] Die Verbindungen besitzen einige pharmakologische Aktivitäten wie zum Beispiel als Bronchodilatator.

[0039] Die oben beschriebene bicyclische Verbindung kann nach dem allgemeinen Verfahren, wie es nachstehend erläutert ist, hergestellt werden:

Herstellung von Isopropyl-7-[(1S,3S,6S,7R)-3-heptyl-3-hydroxybicyclo[4.3.0]nonan-8-on-7-yl]hept-5-enoat und

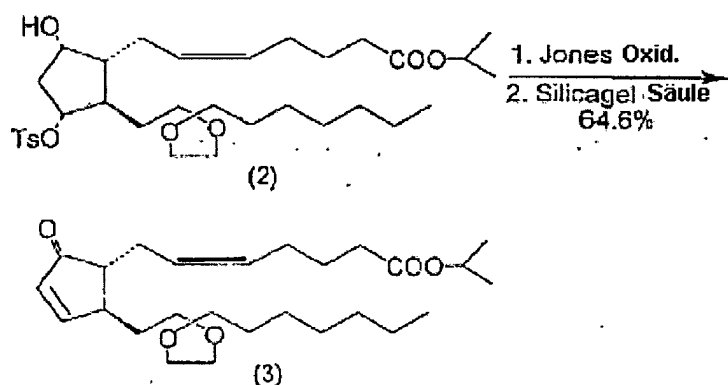
Isopropyl-7-[1S,3R,6S,7R]-3-heptyl-3-hydroxybicyclo[4.3.0]nonan-8-on-7-yl]hept-5-enoat

1. Herstellung von Isopropyl-(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-(3,3-ethylenedioxydecyl)-5-hydroxy-3-(p-toluolsulfonyl)cyclopentyl]hept-5-enoat (2)



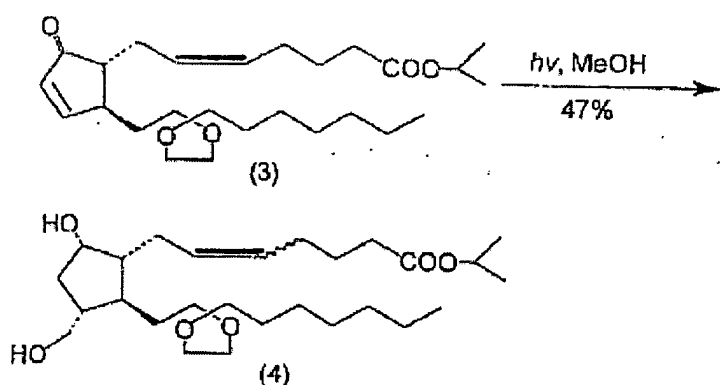
[0040] Zu einem Gemisch aus Pyridin (0,77 g) und Isopropyl-(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-(3,3-ethylenedioxydecyl)cyclopentyl]hept-5-enoat (1) (4,05 g) in Dichlormethan wird eine Lösung von Tosylchlorid (1,86 g) in Dichlormethan bei 0°C zugegeben und 2 Tage lang bei der Temperatur gerührt. Während der Reaktion wird jeweils Tosylchlorid (5,58 g) und Pyridin (2,31 g) in drei Portionen zugegeben. Nach der üblichen Aufarbeitung wird das Rohprodukt auf Kieselgel chromatographiert, wodurch Isopropyl-(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-(3,3-ethylenedioxydecyl)-5-hydroxy-3-(p-toluolsulfoxy)cyclopentyl]hept-5-enoat (2) erhalten werden. Ausbeute: 3,45 g, 64, 1%.

2. Herstellung von Isopropyl-(Z)-7-[(1R,2S)-2-(3,3-ethylenedioxydecyl)-5-oxocyclopent-3-enyl]hept-5-enoat (3)



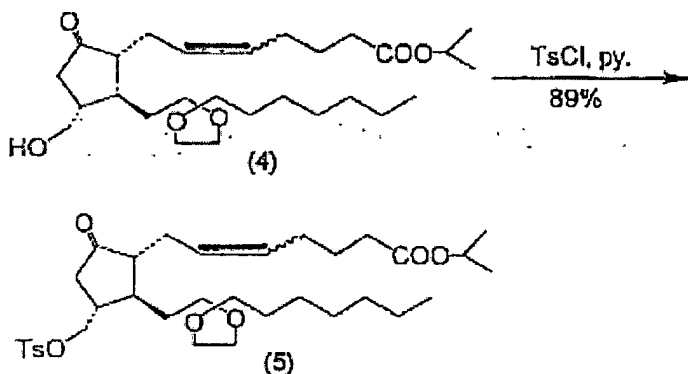
[0041] Isopropyl-(Z)-[1R,2R,3R,5S]-2-(3,3-ethylenedioxydecyl)-5-hydroxy-3-(p-toluolsulfoxy)cyclopentyl]hept-5-enoat (2) (1,72 g) wurde in Aceton bei -40°C bis -20°C mit Jones-Reagenz vier Stunden lang oxidiert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt durch ein Kieselgel-Kissen mit n-Hexan/Ethylacetat (3,5/1) passiert. Das Produkt wurde weiter auf Kieselgel (n-Hexan/Ethylacetat = 4/1) chromatographiert. Es wurde Isopropyl-(Z)-7-[(1R,2S)-2-(3,3-ethylenedioxydecyl)-5-oxo-cyclopent-3-enyl]hept-5-enoat (3) erhalten. Ausbeute: 0,81 g, 64,6%.

3. Herstellung von Isopropyl-7-[(1R,2S,3R)-2-(3,3-ethylenedioxydecyl)-3-hydroxymethyl-5-oxocyclopentyl]hept-5-enoat (4)



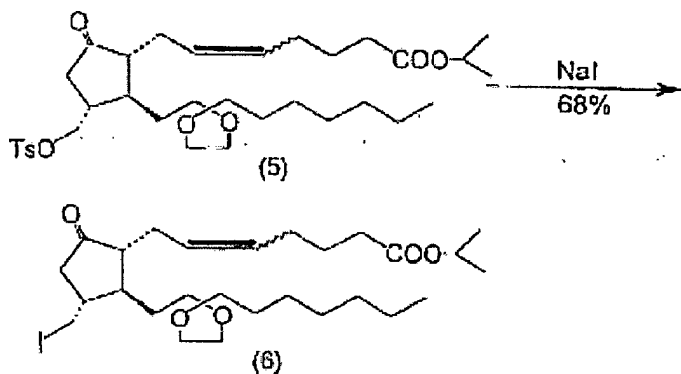
[0042] Isopropyl-(Z)-7-[(1R,2S)-2-(3,3-ethylenedioxydecyl)-5-oxo-cyclopent-3-enyl]hept-5-enoat (3) (0,81 g) und Benzophenon wurden in Methanol aufgelöst. Unter einer Argonatmosphäre wurde die Lösung mit einer 300 W-Quecksilberhochdrucklampe vier Stunden und 40 Minuten lang bestrahlt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt auf Kieselgel chromatographiert (n-Hexan/Ethylacetat = 3/2), wodurch Isopropyl-7-[(1R,2S,3R)-2-(3,3-ethylenedioxydecyl)-3-hydroxymethyl-5-oxocyclopentyl]hept-5-enoat (4) erhalten wurde. Ausbeute: 0,41 g, 47%.

4. Herstellung von Isopropyl-7-[(1R,2S,3R)-2-(3,3-ethylenedioxydecyl)-5-oxo-3-(p-toluolsulfoxymethyl)cyclopentyl]hept-5-enoat (5)



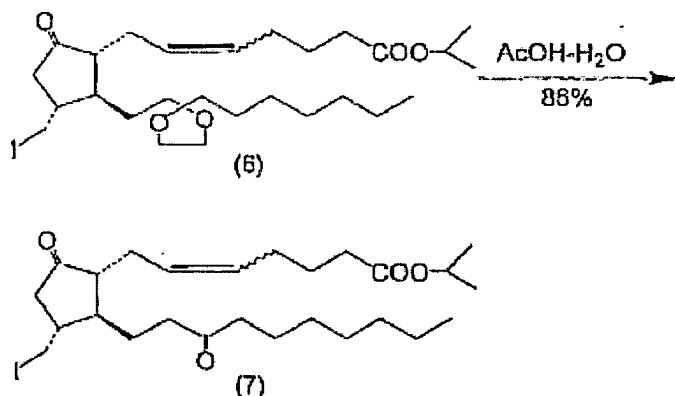
[0043] Isopropyl-(1R,2S,3R)-2-(3,3-ethylenedioxydecyl)-3-hydroxymethyl-5-oxocyclopentyl]hept-5-enoat (4) (0,21 g) und Pyridin (0,07 g) wurden in Dichlormethan aufgelöst. Zu dieser Lösung wurde Tosylchlorid (0,17 g) bei 0°C zugesetzt und das Gemisch 72 Stunden lang gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt auf Kieselgel chromatographiert, wodurch Isopropyl-7-(1R,2S,3R)-2-(3,3-ethylenedioxydecyl)-5-oxo-3-(p-toluolsulfoxy)methylcyclopentyl]hept-5-enoat (5) erhalten wurde. Ausbeute: 0,25 g, 89%.

5. Herstellung von Isopropyl-7-[(1R,2R,3R)-2-(3,3-ethylenedioxydecyl)-3-iodmethyl-5-oxocyclopentyl]hept-5-enoat (6)



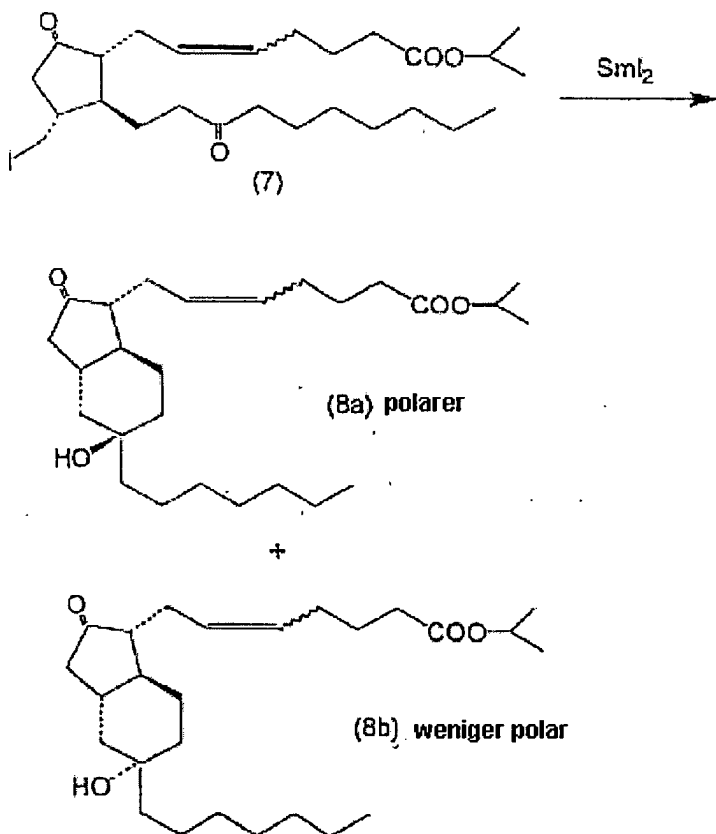
[0044] Isopropyl-7-(1R,2S,3R)-2-(3,3-ethylenedioxydecyl)-5-oxo-3-(p-toluolsulfoxy)methylcyclopentyl]hept-5-enoat (5) (0,25 g) wurde in Aceton aufgelöst und mit Natriumiodid (0,12 g) versetzt. Das Gemisch wurde drei Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Natriumiodid (0,097 g) wurde dem Gemisch zugesetzt und das Gemisch zusätzliche 80 Minuten lang refluxiert. Nach der üblichen Aufarbeitung wird das Rohprodukt auf Kieselgel (n-Hexan/Ethylacetat = 5/1) chromatographiert, wodurch Isopropyl-7-(1R,2R,3R)-2-(3,3-ethylenedioxydecyl)-3-iodmethyl-5-oxocyclopentyl]hept-5-enoat (6) erhalten wurde. Ausbeute: 0,16 g, 68%.

6. Herstellung von Isopropyl-7-(1R,2R,3R)-3-iodmethyl-5-oxo-2-(3-oxodecyl)cyclopentyl]hept-5-enoat (7)



[0045] Isopropyl-7-(1R,2R,3R)-2-(3,3-ethylenedioxydecyl)-3-iodmethyl-5-oxocyclopentyl]hept-5-enoat (6) (0,16 g) wurde in einem Mischlösungsmittel aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (3/1/1) aufgelöst. Das Gemisch wurde 20 Stunden lang bei Raumtemperatur und 2,5 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wurde der erhaltene Rückstand an Kieselgel (n-Hexan/Ethylacetat = 1/1) chromatographiert, wodurch Isopropyl-7-(1R,2R,3R)-3-iodmethyl-5-oxo-2-(3-oxodecyl)cyclopentyl]hept-5-enoat (7) erhalten wurde. Ausbeute: 0,13 g; 86%.

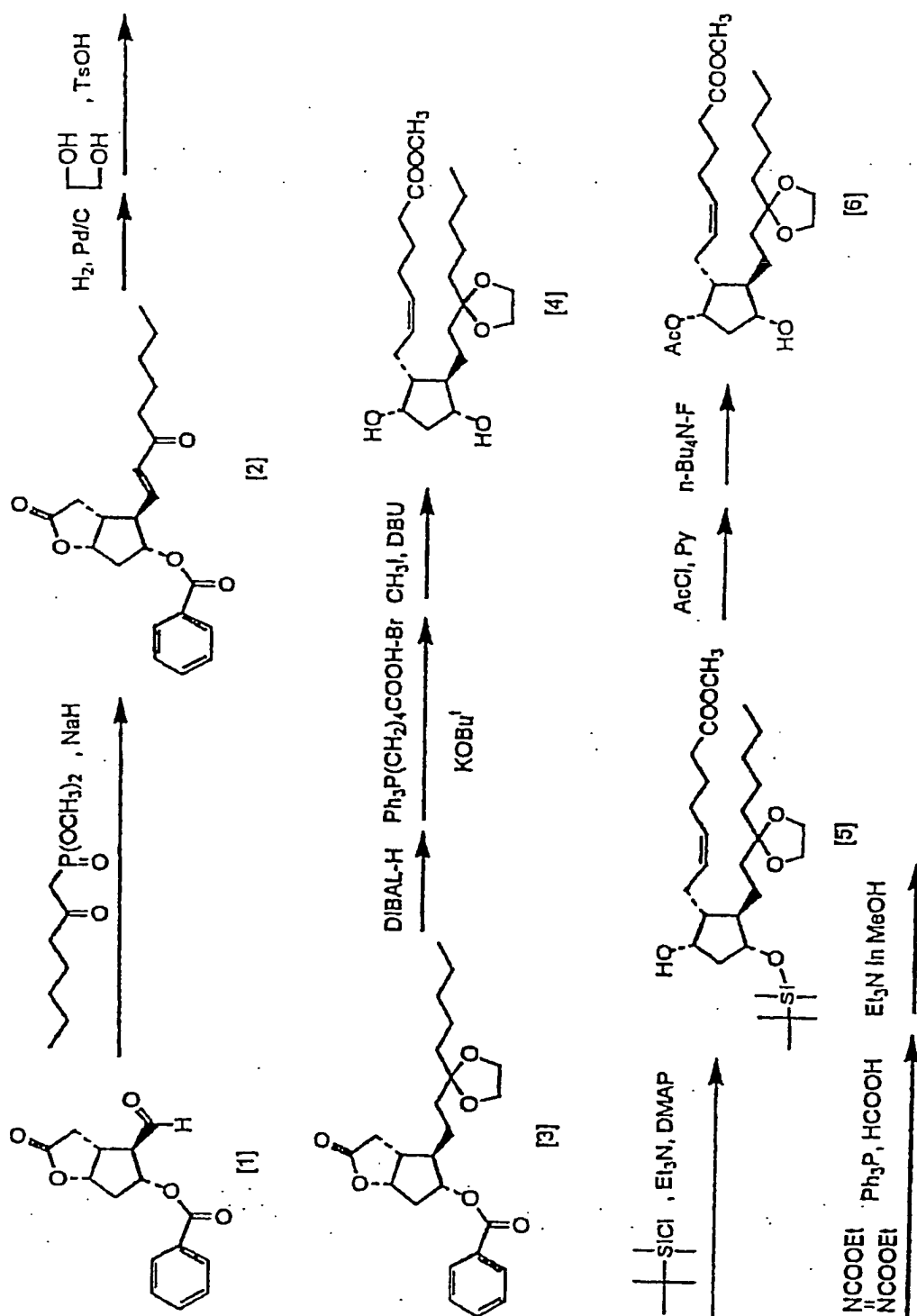
7. Herstellung von Isopropyl-7-(1S,3S,6S,7R)-3-heptyl-3-hydroxybicyclo[4.3.0]nonan-8-on-7-yl]hept-5-enoat (8a) und Isopropyl-7-(1S,3R,6S,7R)-3-heptyl-3-hydroxybicyclo[4.3.0]nonan-8-on-7-yl]hept-5-enoat (8b)

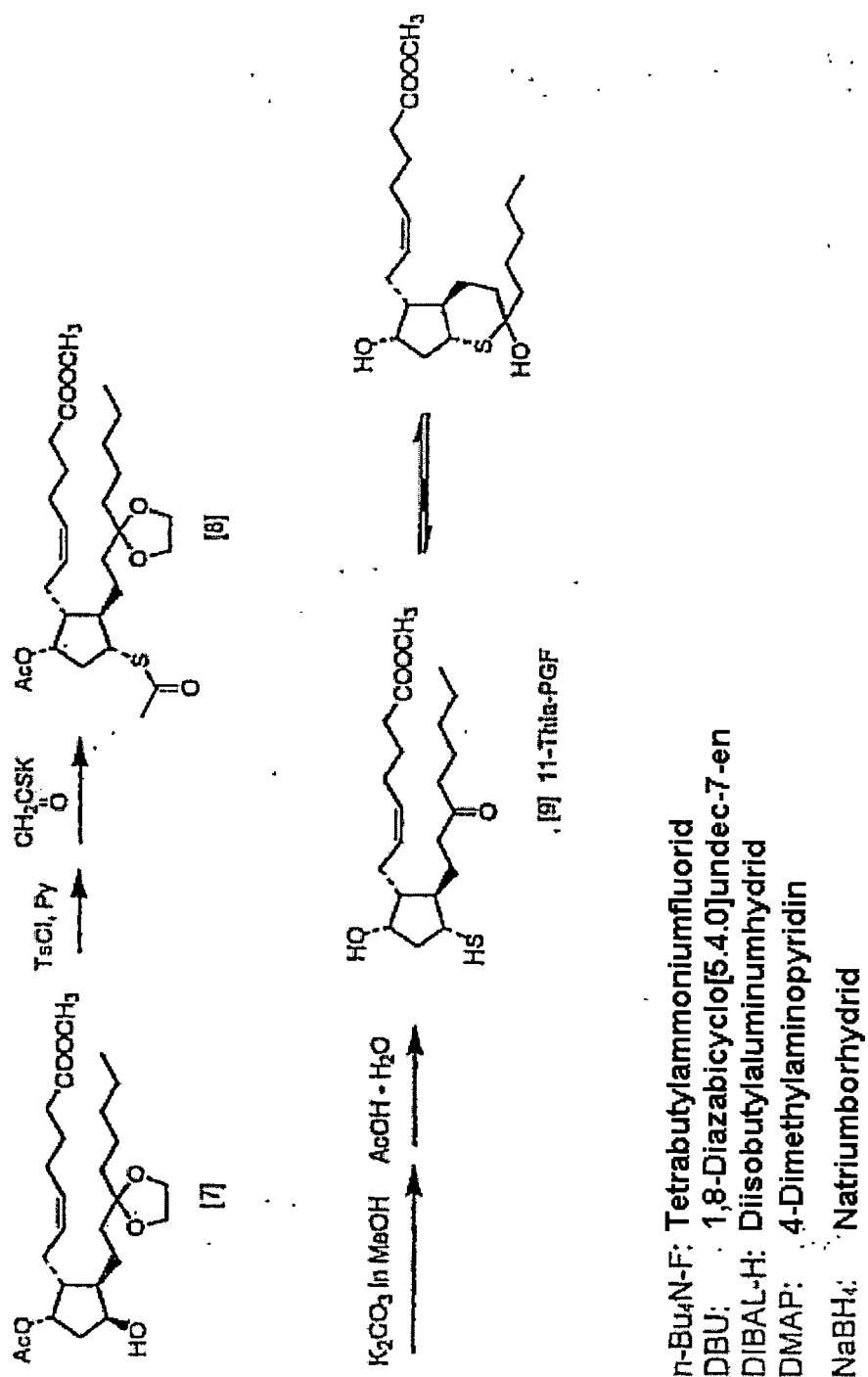


[0046] Isopropyl-7-(1R,2R,3R)-3-iodmethyl-2-(3-oxodecyl)-5-oxocyclopentyl]hept-5-enoat (7) (0,0574 g) und Zirconocendichlorid wurden in Tetrahydrofuran aufgelöst. Das Gemisch wurde mit Ultraschall unter einem Argonstrom behandelt, um die in dem Gemisch vorhandene Luft auszuspülen. Das Gemisch wurde mit Samariumiodid in Tetrahydrofuran (0,1 M, 2,1 mL) tropfenweise versetzt. Das Gemisch wurde 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Salzsäure (0,1 M, 1 mL) versetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt auf Kieselgel chromatographiert (n-Hexan/Ethylacetat = 5/1). Zwei bicyclische Produkte, das polarere (8a) und sein Epimer, das weniger polare (8b), und das Ausgangsmaterial (7) wurden wie folgt erhalten:

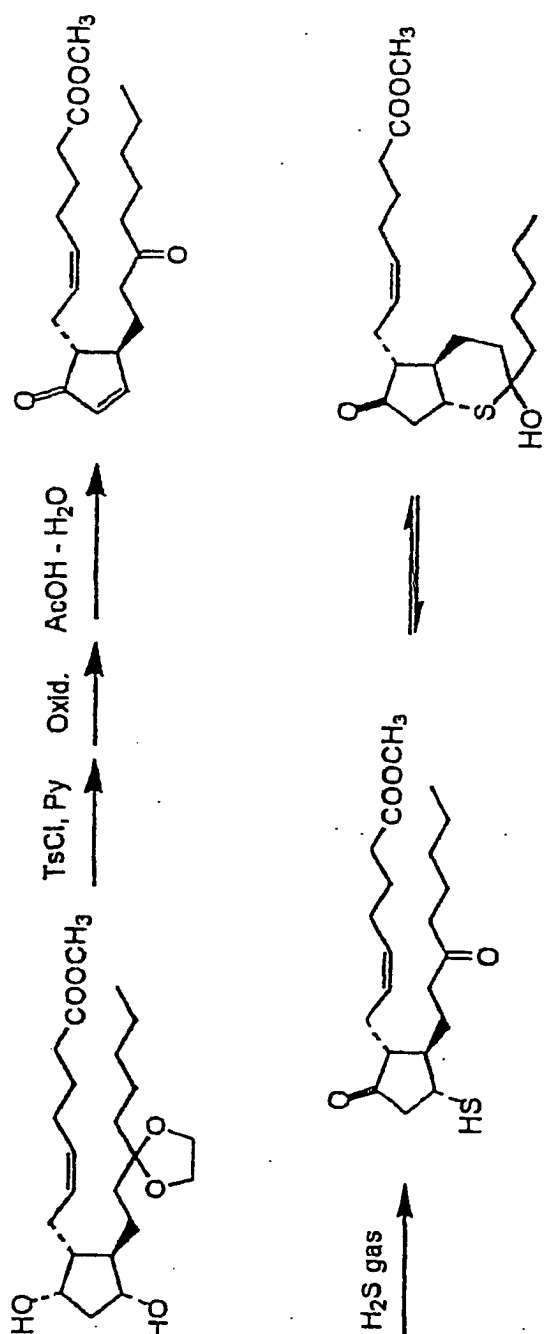
Isopropyl-7-(1S,3S,6S,7R)-3-heptyl-3-hydroxybicyclo[4.3.0]-nonan-8-on-7-yl]hept-5-enoat (8a) und Isopropyl-7-(1S,3R,6S,7R)-3-heptyl-3-hydroxybicyclo[4.3.0]nonan-8-on-7-yl]hept-5-enoat (8b): Ausbeute 8(a): 5,1 mg, Ausbeute 8(b): 7,2 mg, zurückgewonnenes Ausgangsmaterial (7): 26,7 mg.

[0047] Eine theoretische Synthese für eine Verbindung der Formel (I), worin Z ein Schwefelatom ist und W₁ eine -OH-Gruppe bedeutet, ist nachstehend wiedergegeben:

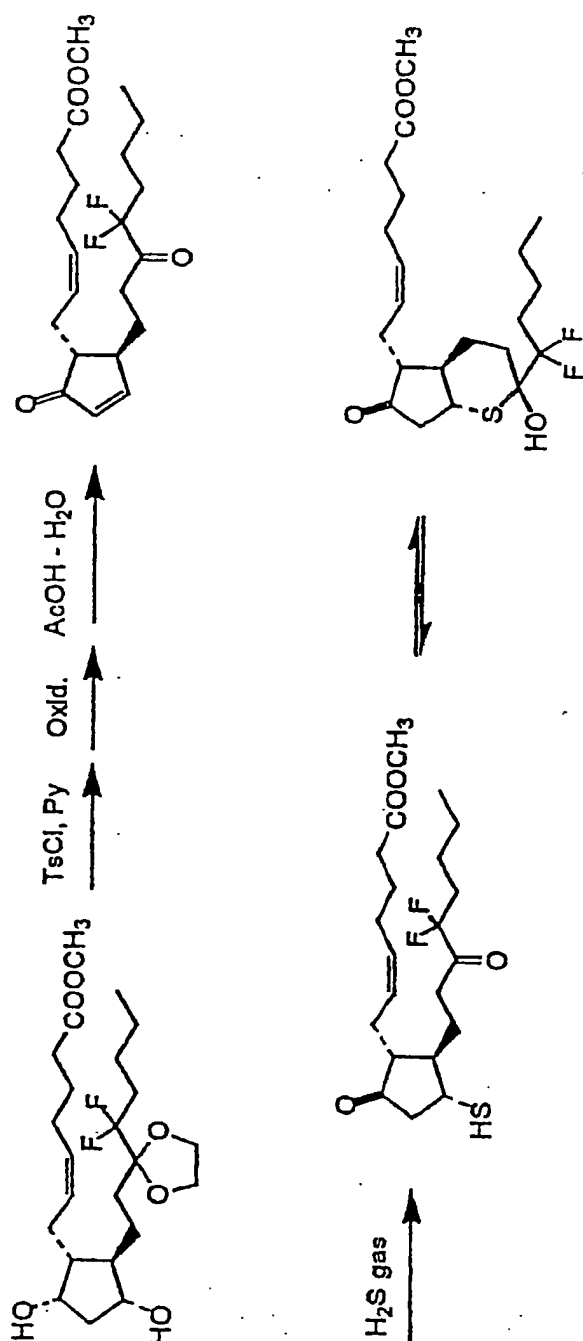




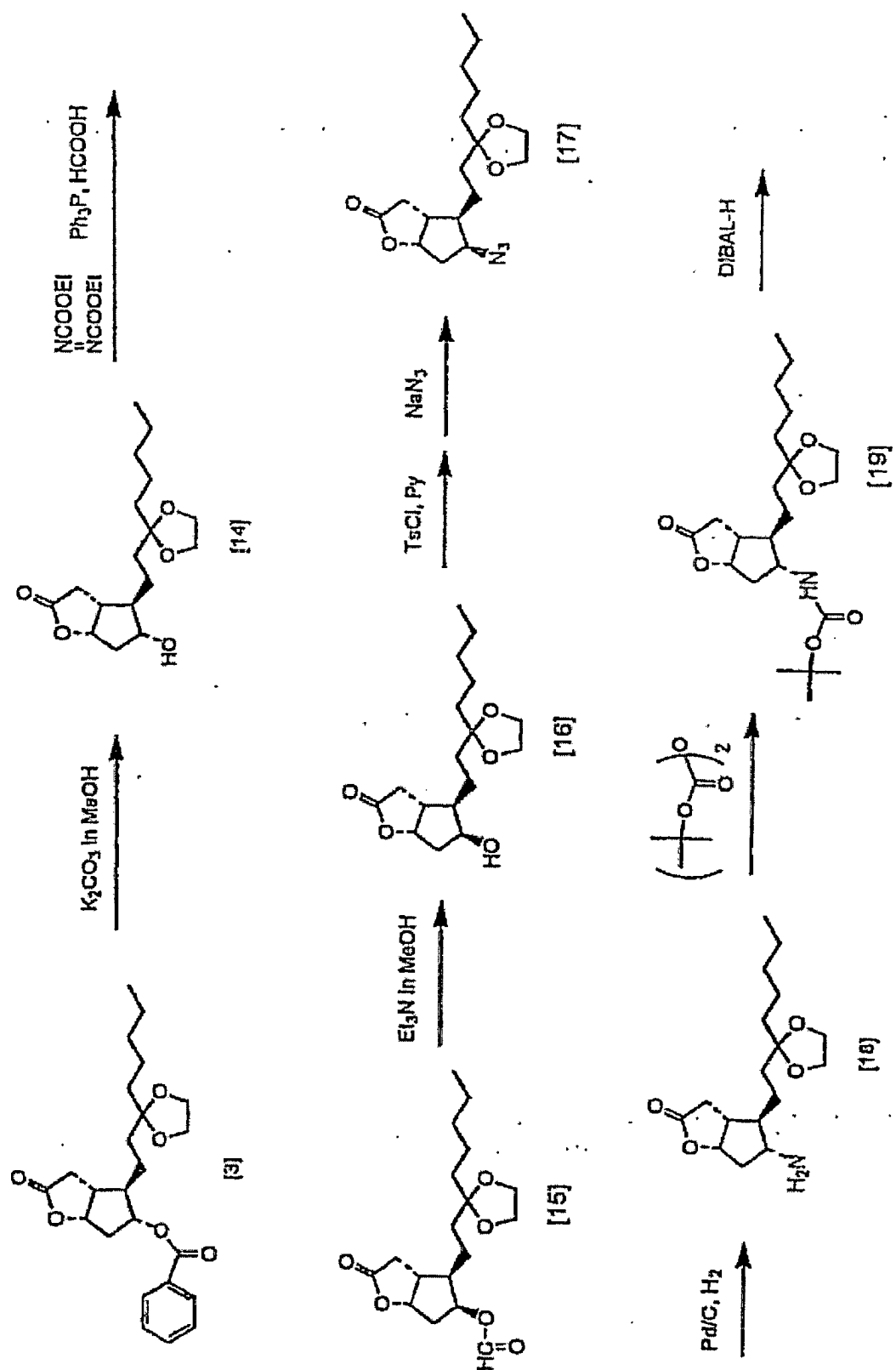
[0048] Eine theoretische Synthese für eine Verbindung der Formel (I), worin Z ein Schwefelatom und W₁ eine Ketogruppe bedeutet, ist nachstehend wiedergegeben:

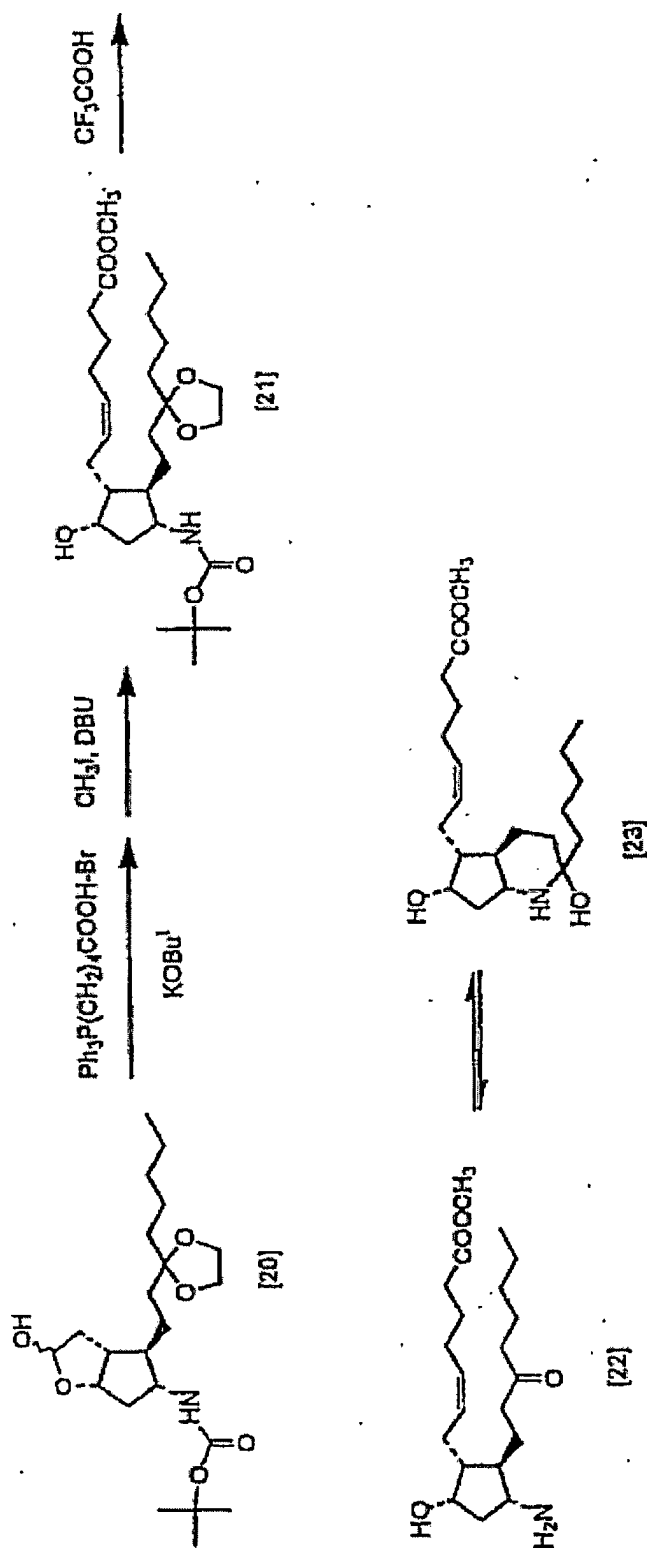


[0049] Eine theoretische Synthese für eine Verbindung der Formel (I), worin Z ein Schwefelatom und W₁ eine Ketogruppe und X₁ und X₂ Fluoratome bedeuten, ist nachstehend wiedergegeben:

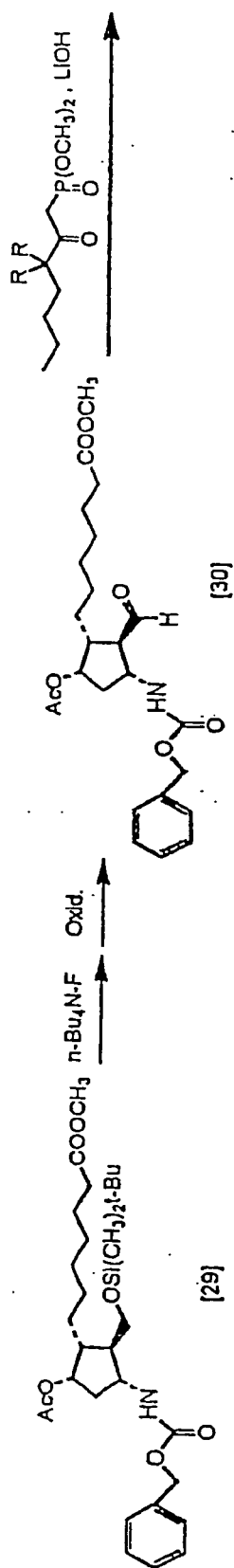
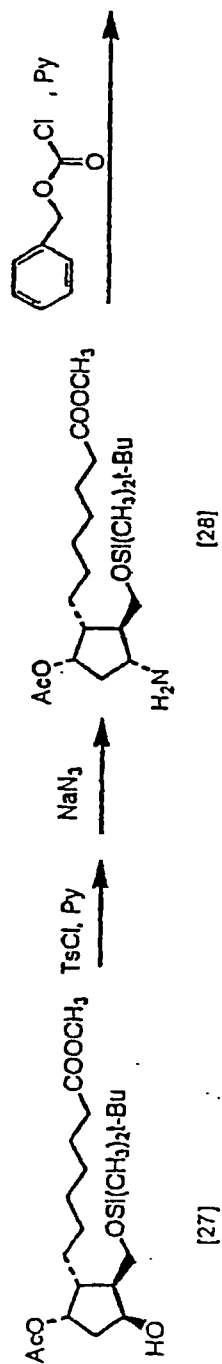
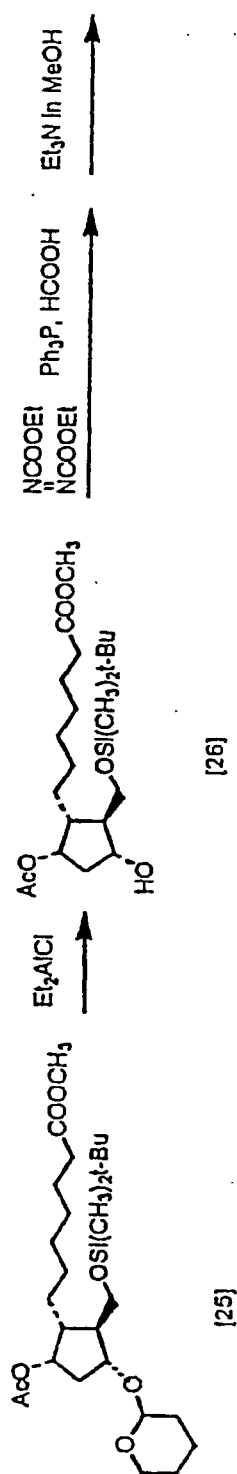


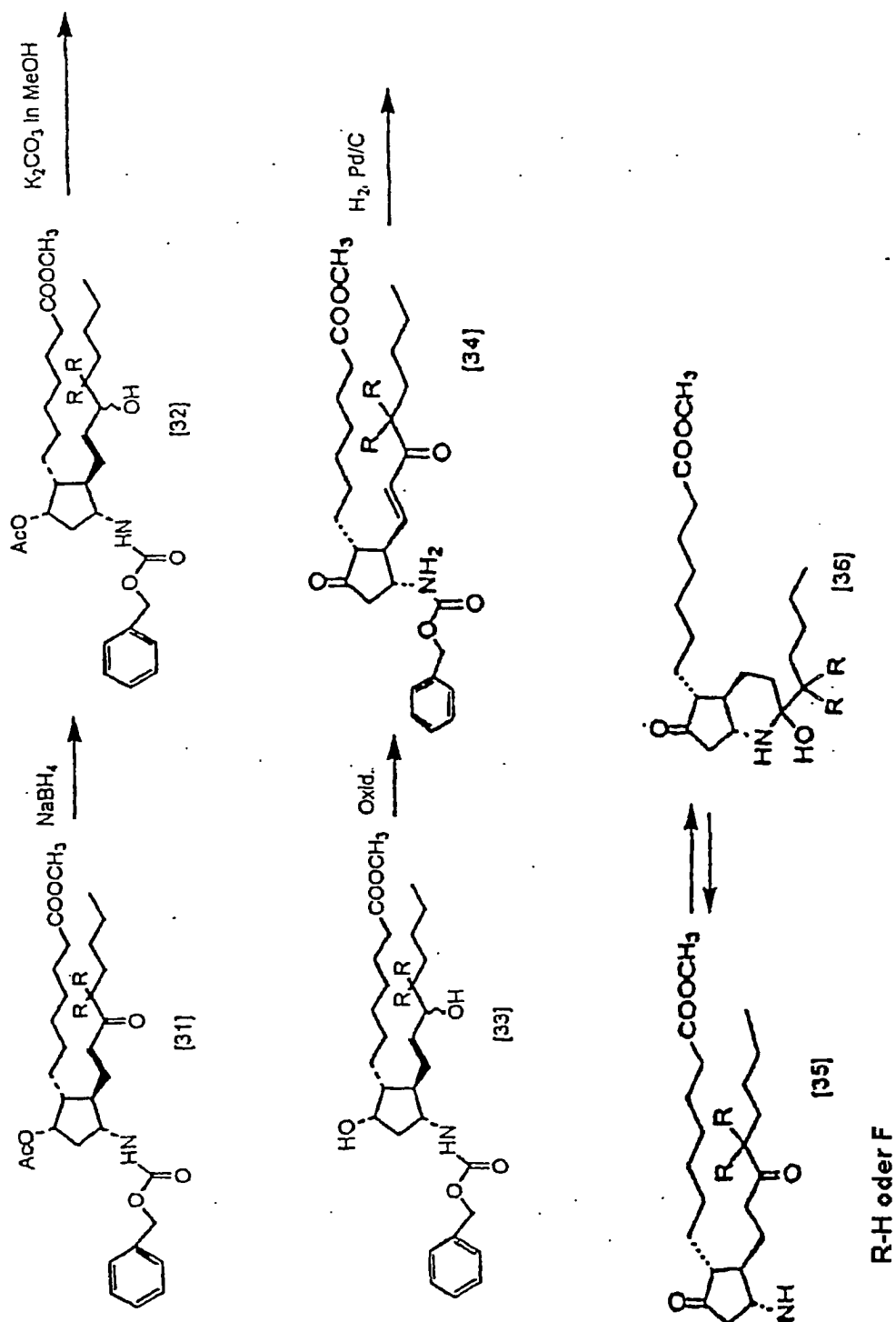
[0050] Eine theoretische Synthese für eine Verbindung der Formel (I), worin Z ein Stickstoffatom bedeutet, ist nachstehend wiedergegeben:





[0051] Eine weitere theoretische Synthese für eine Verbindung der Formel (I), worin Z ein Nitrogenatom bedeutet, ist nachstehend wiedergegeben:





[0052] Die Herstellungsverfahren in der vorliegenden Erfindung sollen nicht als darauf beschränkt ausgelegt werden und geeignete Mittel für das Schützen, die Oxidation, Reduktion und dergleichen können verwendet werden.

[0053] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung umfasst die oben beschriebene bicyclische Verbindung und ein Glycerid. Beispiele für das erfindungsgemäß verwendete Glycerid schließen ein Glycerid einer gesättigten oder ungesättigten Fettsäure ein, die eine verzweigte Kette aufweisen kann. Die bevorzugte Fettsäure ist eine Fettsäure von mittlerer oder höherer Kettenlänge mit mindestens C6, vorzugsweise C6-24 Kohlenstoffatomen, zum Beispiel n-Caprinsäure (C6), n-Caprylsäure (C8), n-Caprinsäure (C10), Laurinsäure (C12) und Myristinsäure (C14), Palmitinsäure (C16), Palmitoleinsäure (C16), Stearinsäure (C18), Ölsäure (C18), Linolsäure (C18), Linolensäure (C18), Ricinolsäure (C18) und Arachinsäure (C20).

[0054] Zusätzlich können zwei oder mehrere Glyceride als ein Gemisch verwendet werden.

[0055] Beispiele für das Gemisch von Glyceriden sind Gemische aus Caprylsäure-Triglycerid und Capronsäure-Triglycerid, Pflanzenöle wie Rizinusöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Sesamöl, Rapsöl, Salatöl, Baumwoll-Spinnöl, Leindotteröl, Erdnussöl, Palmöl, Sonnenblumenöl.

[0056] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann im Allgemeinen durch Auflösen oder Beimischen der oben offenbarten bicyclischen Verbindung in dem Glycerid hergestellt werden. Wenn es Schwierigkeiten im Bereich, gibt die bicyclische Verbindung direkt in dem Glycerid aufzulösen, können sie jeweils in einem Lösungsmittel aufgelöst werden, in dem beide jeweils für sich löslich sind und anschließend können die Lösungen kombiniert werden. In dieser Ausführungsform kann das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt werden.

[0057] Gemäß der vorliegenden Erfindung ist die Menge des Glycerids relativ zu der der bicyclischen Verbindung nicht beschränkt, insoweit die Aufgabe der Erfindung, d.h. die Stabilisierung der bicyclischen Verbindung, gelöst wird. Im Allgemeinen können 1–5.000.000 Gewichtsteile, vorzugsweise 5–1.000.000 Gewichtsteile, und mehr bevorzugt 10–500.000 Gewichtsteile des Glycerids pro einem Gewichtsteil der bicyclischen Verbindung verwendet werden.

[0058] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann das andere Öllösungsmittel umfassen. Beispiele für das andere Öllösungsmittel können Mineralöle wie flüssiges Paraffin und leichtes flüssiges Paraffin, Tocopherol und dergleichen einschließen.

[0059] Das Verhältnis der Glyceride zu dem anderen Öllösungsmittel ist nicht beschränkt. Die Glyceride können in einer Menge vorliegen, die zumindest die Stabilität der erfindungsgemäßen bicyclischen Zusammensetzung verbessert. Das Verhältnis der Glyceride in dem Gesamtöllösungsmittel beträgt mindestens 1% (v/v), vorzugsweise nicht mehr als 5% (v/v).

[0060] In einer bevorzugten Ausführungsform ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung im Wesentlichen wasserfrei. Der Begriff "im Wesentlichen wasserfrei" bedeutet, dass die Zusammensetzung kein Wasser enthält, das absichtlich zugegeben wird. Es versteht sich, dass viele Materialien Wasser enthalten, das aus der Atmosphäre aufgenommen wird oder als ein Koordinationskomplex in seinem normalen Zustand vorliegt. Durch hygroskopische Materialien aufgenommenes Wasser oder als ein Hydrat vorliegendes darf in den Zusammensetzungen dieser Ausführungsformen vorhanden sein. Gemäß dieser Ausführungsform sollte jegliches Wasser, das in der Zusammensetzung vorhanden ist, nicht in solchen Mengen vorliegen, dass das Wasser eine schädliche Wirkung auf die erfindungsgemäße Zusammensetzung hat.

[0061] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann weiter physiologisch annehmbare Additive enthalten, die die Stabilität der Verbindung der Formel (I) nicht ungünstig beeinträchtigen. Die Additive, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, schließen Exzipienzien, Verdünnungsmittel, Füllstoffe, Lösungsmittel, Gleitmittel, Hilfsstoffe, Bindemittel, Sprengmittel, Überzüge, Kapsulierungsmittel, Salbengrundlagen, Suppositoriengrundlagen, Aerosole, Emulgatoren, Dispergiermittel, Suspensionen, Viskositätserhöher, isotonische Mittel, Puffer, analgetische Mittel, Konservierungsmittel, Antioxidantien, Korrigenzen, Geschmacksstoffe, Farbstoffe und funktionelle Mittel wie Cyclodextrin, biologisch abbaubare Polymere ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Die Einzelheiten der Additive können allgemeinen Büchern der pharmazeutischen Technologie entnommen werden. Des Weiteren kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung zusätzlich einen weiteren pharmazeutisch aktiven Inhaltsstoff umfassen.

[0062] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann auf herkömmliche Weise formuliert werden. Sie kann in der für die orale Verabreichung geeigneten Form, als Suppositorium, für die Injektion oder für die topische Verabreichung wie in Form von Augentropfen oder Salben vorliegen. Insbesondere sind für die orale Verabreichung geeignete Zusammensetzungen wie Zusammensetzungen in Kapselform und Zusammensetzungen, die für die topische Verabreichung geeignet sind, wie Augentropfen, bevorzugt.

[0063] Die vorliegende Erfindung wird detaillierter durch die folgenden Beispiele erläutert.

BEISPIEL 1

[0064] Die oben beschriebenen Verbindungen 1 und 2 wurden jeweils in der in der nachstehenden Tabelle 1 gezeigten Menge in dem Triglycerid von Fettsäuren mittlerer Kettenlänge aufgelöst. Jede der Lösungen wurde in ein Behältnis aus Hartglas eingebracht und bei 40°C gelagert. Der zeitliche Verlauf des Gehalts an Verbindung 1 und 2 in den Lösungen wurde mittels HPLC bestimmt. Das Triglycerid von Fettsäuren mittlerer Kettenlänge, welches hier verwendet wurde, war ein Gemisch aus n-Caprylsäuretriglycerid und Caprinsäuretriglycerid.

rid (85:15). Zur selben Zeit wurde jede der Verbindungen 1 und 2 einzeln (und nicht in dem Lösungsmittel gelöst) in das Behältnis wie oben eingebracht und bei 40°C zu Vergleichszwecken gelagert.

[0065] (1) Bei Abwesenheit des Lösungsmittels wurde der Gehalt der Verbindung wie folgt bestimmt (HPLC).

[0066] Die gelagerten Verbindungen 1 und 2 und die Standardverbindungen 1 und 2 wurden genau mit etwa 0,025 g eingewogen und exakt 5 ml Aliquote einer internen Standardlösung wurden zu den entsprechenden eingewogenen Verbindungen zugegeben. Anschließend wurden die Test- und Standardzubereitungen durch Zugabe von Acetonitril (LC-Reinheit) mit der genauen Gesamtmenge von jeweils 10 ml erhalten. Jeweils 10 µl der Test- und Standardzubereitungen wurden in den Flüssigkeitschromatographen eingespritzt und der Gehalt der Verbindung durch eine interne Standardmethode unter Verwendung einer Ein-Punkt-Kalibrierungskurve bestimmt.

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

W_S : Die Menge der Verbindung in der Standardzubereitung (mg)

W_T : Die Menge der Verbindung 1 oder 2 in der Testzubereitung

Q_S : Peakflächenverhältnis der Verbindung in der Standardzubereitung zu dem internen Standard

Q_T : Peakflächenverhältnis der Verbindung in der Testzubereitung zu dem internen Standard

Messbedingungen

Detektor	Ultraviolett-Absorptions-Spektrophotometer (Wellenlänge: 194 nm)
Säule	Ein Edelstahlrohr mit einem Innendurchmesser von etwa 5 mm und etwa 25 cm Länge, gefüllt mit 5 µm Octadecylsilyl-Kieselgel für die Flüssigkeitschromatographie
Säulentemperatur	Stabil bei etwa 35°C
Mobile Phase	Mischlösung aus Acetonitril (LC-Qualität)/wässriges Natriumacetat (0,01 ml/l)/Eisessig (800:200:1)

[0067] (2) In Gegenwart des Lösungsmittels wurde der Gehalt der Verbindung wie folgt bestimmt (HPLC).

[0068] Auf der Basis des in Tabelle 1 ausgedrückten Wertes wurde die Menge der Lösung, die 36 µg der Verbindung 1 oder 2 entspricht, genau eingewogen. Genau 1,0 ml einer internen Standardlösung wurde zugegeben und anschließend wurde Ethylacetat (LC-Reinheit) ergänzt, bis die Gesamtmenge von jeweils 10 ml erhalten wurde. Je 0,1 ml der Lösung wurde im Vakuum bis zur Trockne konzentriert, wodurch die Testzubereitung erhalten wurde.

[0069] Jeweils 18 mg der entsprechenden Standardverbindungen wurden genau eingewogen und mit Ethylacetat (LC-Reinheit) vermischt, wodurch die Gesamtmenge von exakt jeweils 50 ml erhalten wurde. Ein (1,0) Milliliter der Lösung und 10,0 ml der internen Standardlösung wurden genau abgemessen und mit Ethylacetat (LC-Reinheit) vermischt zur Herstellung der Gesamtmenge von je 100 ml. Je 0,1 ml der Lösung wurde im Vakuum bis zur Trockne konzentriert, um die Standardzubereitung herzustellen.

[0070] Zu den Test- und Standardzubereitungen wurden 0,1 ml Fluoreszenzmarker und 0,85 ml Katalysator für den Fluoreszenzmarker zugegeben und das Gemisch wurde gerührt und bei Raumtemperatur mehr als 30 Minuten reagieren gelassen. 0,05 ml Aliquote Acetonitril (LC-Reinheit) enthaltend 2% Essigsäure wurden den Reaktionsgemischen zugesetzt, gerührt und anschließend 30 Minuten lang stehen gelassen, um Test- und Standardlösungen bereitzustellen.

[0071] Je 10 µl der Test- und Standardlösungen wurden in den Flüssigkeitschromatographen eingespritzt und der Gehalt an entsprechenden Verbindungen durch die Verwendung eines internen Standards mit einer Ein-Punkt-Kalibrierungskurve bestimmt.

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

Ws: Die Menge der Verbindung in der Standardzubereitung (mg)

Q_S: Peakflächenverhältnis der Verbindung in der Standardzubereitung zu dem internen Standard

Q_T: Peakflächenverhältnis der Verbindung in der Testzubereitung zu dem internen Standard

Messbedingung

Detektor	Fluoreszenz-Spektrometer (Anregungswellenlänge 259 nm, Fluoreszenzwellenlänge 394 nm)
Säule	Ein Edelstahlrohr mit einem Innendurchmesser von etwa 5 mm und etwa 25 cm Länge, gepackt mit 5 µm Octadecylsilyl-Kieselgel für die Flüssigkeitschromatographie
Säulentemperatur	Stabil bei etwa 35°C
Mobile Phase	Mischlösung aus Acetonitril (LC-Qualität)/Methanol (LC-Qualität)/wässriges Ammoniumacetat (0,05 mol/l) (4:11:5).

[0072] Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 nachstehend gezeigt.

TABELLE 1

Zeitlicher Verlauf des Gehalts an bei 40°C gelagerten Verbindungen 1 und 2 (%)

Verbindung	Lösungsmittel	anfanglich	6 Tage	7 Tage	14 Tage	28 Tage	38 Tage	90 Tage	191 Tage
Verbindung 1	Kristall	100	-	97,2	94,1	87,4	-	-	-
	MCT ¹⁾	100	-	-	101,4	-	102,1	100,9	-
Verbindung 2	Kristall	100	84,5	-	75,0	53,4	-	-	-
	MCT ²⁾	100	-	-	99,6	98,9	-	-	99,6

- 1) Verbindung 1/Lösungsmittel: 0,35 mg/g
 2) Verbindung 2/Lösungsmittel: 0,12 mg/g
 3) Gemisch aus n-Caprylsäuretriglycerid und n-Caprinsäuretriglycerid (85:15)

[0073] Die in Tabelle 1 gezeigten Ergebnisse belegen, dass die Stabilität der Verbindungen 1 und 2 signifikant durch Vermischen derselben mit dem Glycerid gemäß der vorliegenden Erfindung erhöht wurde.

BEISPIEL 2

[0074] Die oben beschriebene Verbindung 1 wurde in verschiedenen Lösungsmitteln in den in Tabelle 2 unten gezeigten Mengen aufgelöst. Jede der Lösungen wurde in ein Behältnis aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE), Hartglas oder Edelstahl eingebracht und bei 40°C gelagert. Der Gehalt der Verbindung 1 in den Lösungen nach 4 Wochen wurde durch HPLC, wie in (2) von Beispiel 1 oben beschrieben, bestimmt mit der Ausnahme, dass die in Tabelle 2 unten gezeigte Zusammensetzung verwendet wurde.

[0075] Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 unten gezeigt.

TABELLE 2

[0076] Stabilität der bei 40°C 4 Wochen lang in verschiedenen Lösungsmitteln aufbewahrten Verbindung 1

Konzentration von Verbindung 1	Lösungsmittel	Behältnis	% von anfänglicher Konzentration
			4 Wochen danach
10 µg/mL	MCT ¹⁾	LDPE ²⁾	100,8
20 µg/mL	MCT	Hartglass	99,5
20 µg/mL	MCT	Edelstahl	99,5
20 µg/mL	Rizinusöl	LDPE	102,9
20 µg/mL	Maiskeimöl	LDPE	99,6
20 µg/mL	Olivenöl	LDPE	99,0
20 µg/mL	Sesamöl	LDPE	100,1
20 µg/mL	verdünntes Wasser	Hartglas	39,6
10 µg/mL	Kochsalzlösung	Hartglas	18,0

¹⁾ MCT: Gemisch aus n-Caprylsäuretriglycerid und n-Caprinsäuretriglycerid (85:15)

²⁾ LDPE: Polyethylen niedriger Dichte

[0077] Die in Tabelle 2 gezeigten Ergebnisse belegen, dass die Stabilität der Bindung 1 durch Vermischen derselben mit dem Glycerid gemäß der vorliegenden Erfindung signifikant verbessert wurde.

BEISPIEL 3

[0078] Die oben beschriebene Verbindung 1 wurde jeweils in verschiedenen Verhältnissen von MCT zu Mineralöl in den in Tabelle 3 unten gezeigten Mengen aufgelöst. Jede der Lösungen wurde in ein Behältnis aus LDPE eingebracht und bei 40°C gelagert. Der Gehalt der Verbindung in den Lösungen nach 4 Wochen wurde durch HPLC gemäß (2) von Beispiel 1, wie oben beschrieben, bestimmt mit der Ausnahme, dass die in Tabelle 3 unten gezeigte Zusammensetzung verwendet wurde.

TABELLE 3

Stabilität der bei 40°C 4 Wochen lang gelagerten Verbindung 1 bei verschiedenen Verhältnissen von MCT zu Mineralöl

Konzentration von Verbindung 1	MCT/MO ¹⁾ (v/v)	% von anfänglicher Konzentration
		4 Wochen danach
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: Mineralöl

[0079] Die in Tabelle 3 gezeigten Ergebnisse belegen, dass die Stabilität der Verbindung 1 durch Vermischen derselben mit dem Gemisch des Glycerids und des anderen Öllösungsmittels gemäß der vorliegenden Erfindung signifikant verbessert wurde.

Formulierungsbeispiel 1

Kapsel

[0080] Fünzig (50) Mikrogramm der Verbindung 1 wurden in MCT aufgelöst, so dass insgesamt eine Menge von 100 mg erhalten wurden, und auf übliche Weise in eine Kapsel eingefüllt, um eine Kapselformulierung herzustellen.

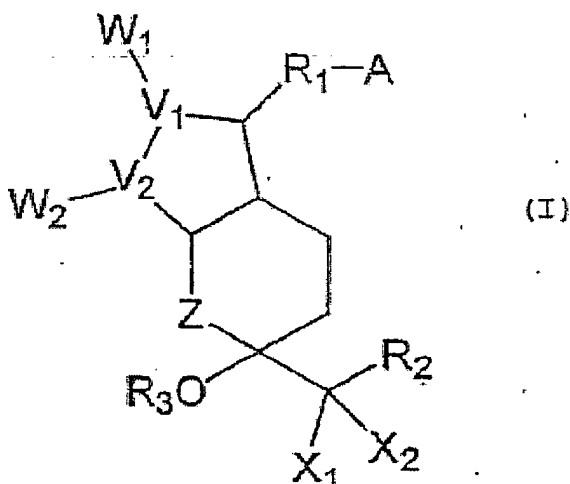
Formulierungsbeispiel 2

Augentropfen

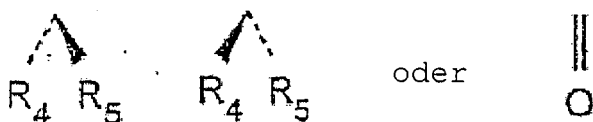
[0081] 2,5 Mikrogramm der Verbindung 1 wurden in MCT/Mineralöl (20:80) aufgelöst, wobei ein Gesamtvolumen von 5 ml erhalten wurde. Die Lösung wurde in einen Behälter für Augentropfen eingefüllt, um eine Augentropfenzusammensetzung herzustellen.

Patentansprüche

1. Neuartige Zusammensetzung umfassend eine bicyclische Verbindung der Formel (I):



worin A -CH₂OH, -COCH₂OH, -COOH oder ein Salz-, Ether-, Ester- oder Amidderivat davon ist,
X₁ und X₂ für ein Wasserstoffatom, C₁₋₆-Alkyl oder ein Halogenatom stehen;
V₁ und V₂ Kohlenstoff- oder Sauerstoffatome sind;
W₁ und W₂



sind, worin R₄ und R₅ für ein Wasserstoffatom, Hydroxy, ein Halogenatom, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy oder Hydroxy-C₁₋₆-Alkyl stehen, mit der Maßgabe, dass R₄ und R₅ nicht gleichzeitig Hydroxy oder C₁₋₆-Alkoxy sind;

Z ein Kohlenstoff-, Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom ist;

R₁ für einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen C₁₋₁₄ aliphatischen Kohlenwasserstoffrest steht, der unsubstituiert oder mit einem Halogenatom, einer Alkylgruppe, Hydroxy, Oxo, Aryl oder einer heterocyclischen (mono- bis tricyclischen heterocyclischen Gruppe mit (einem) 5-14-gliedrigen unsubstituierten oder C-substituierten Ring(en)) Gruppe substituiert ist;

R₂ für einen gesättigten oder ungesättigten C₁₋₁₄ aliphatischen Kohlenwasserstoff, der unsubstituiert oder mit einem Halogenatom, Oxo, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkanoyloxy, Cycloalkyl mit drei oder mehr Kohlenstoffatomen, Cycloalkyloxy mit drei oder mehr Kohlenstoffatomen, Aryl, Aryloxy, einer heterocyclischen (mono- bis tricyclischen heterocyclischen Gruppe mit (einem) 5-14-gliedrigen unsubstituierten oder C-substituierten Ring(en)) Gruppe oder einer heterocyclischen mono- bis tricyclischen heterocyclischen Gruppe mit (ei-

nem) 5–14-gliedrigen unsubstituierten oder C-substituierten Ring(en))-oxy Gruppe substituiert ist; Cycloalkyl mit drei oder mehr Kohlenstoffatomen; Cycloalkyloxy mit drei oder mehr Kohlenstoffatomen; Aryl, Aryloxy, eine heterocyclische (mono- bis tricyclischen heterocyclischen Gruppe mit (einem) 5–14-gliedrigen unsubstituierten oder C-substituierten Ring(en)) Gruppe oder eine heterocyclische (mono- bis tricyclischen heterocyclischen Gruppe mit (einem) 5–14-gliedrigen unsubstituierten oder C-substituierten Ring(en))-oxy Gruppe steht;
 R_3 ein Wasserstoffatom ist;
 und ein Glycerid;
 und worin Aryl unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, Naphthyl, TolyI oder Xylyl ist.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin die bicyclische Verbindung die Verbindung der Formel (I) ist, worin

A für -COOH oder ein Salz-, Ether-, Ester- oder Amidderivat davon steht,

X_1 und X_2 Halogenatome sind,

W_1 für =O steht oder, wenn einer von R_4 und R_5 Wasserstoff bedeutet, der andere Hydroxy ist,

R_4 und R_5 von W_2 beide für Wasserstoffatome stehen,

Z ein Sauerstoffatom ist,

R_1 ein gesättigter oder ungesättigter zweiwertiger unsubstituierter C_{1-14} aliphatischer Kohlenwasserstoffrest ist,

R_2 für einen gesättigten oder ungesättigten unsubstituierten C_{1-14} aliphatischen Kohlenwasserstoffrest steht,

R_3 ein Wasserstoffatom bedeutet.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin das Glycerid ein Glycerid einer Fettsäure mit 6–24 Kohlenstoffatomen ist.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, worin das Glycerid ein Glycerid einer Fettsäure mit 6–20 Kohlenstoffatomen ist.

5. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin das Glycerid ein Gemisch von zwei oder mehreren Glyceriden ist.

6. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin das Glycerid mit dem anderen Öllösungsmittel beigemischt ist.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, worin das andere Öllösungsmittel Mineralöl ist.

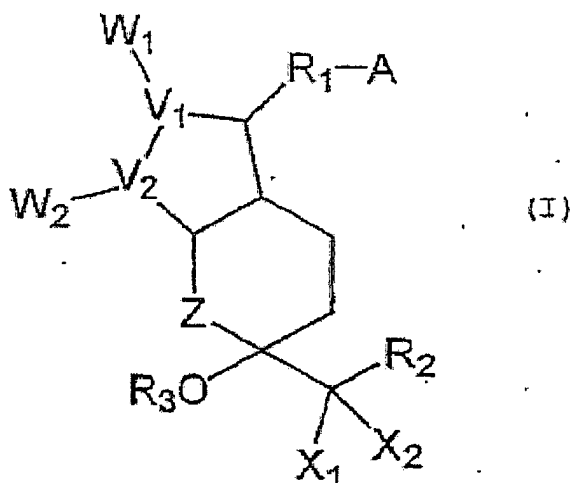
8. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einer für die orale Verabreichung geeigneten Dosierungsform vorliegt.

9. Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Kapsel formuliert ist.

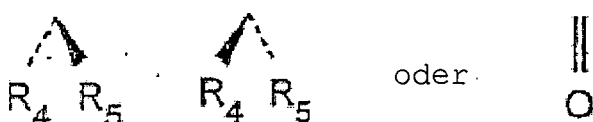
10. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einer für die topische Verabreichung geeigneten Dosierungsform vorliegt.

11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Augentropfen formuliert ist.

12. Verfahren zur Stabilisierung einer bicyclischen Verbindung der Formel (I)



worin A -CH₂OH, -COCH₂OH, -COOH oder ein Salz-, Ether-, Ester- oder Amidderivat davon ist,
 X₁ und X₂ für ein Wasserstoffatom, C₁₋₆-Alkyl oder ein Halogenatom stehen;
 V₁ und V₂ Kohlenstoff- oder Sauerstoffatome sind;
 W₁ und W₂



sind, worin R₄ und R₅ für ein Wasserstoffatom, Hydroxy, ein Halogenatom, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy oder Hydroxy-C₁₋₆-Alkyl stehen, mit der Maßgabe, dass R₄ und R₅ nicht gleichzeitig Hydroxy oder C₁₋₆-Alkoxy sind;
 Z ein Kohlenstoff-, Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom ist;

R₁ für einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen C₁₋₁₄ aliphatischen Kohlenwasserstoffrest steht, der unsubstituiert oder mit einem Halogenatom, einer Alkylgruppe, Hydroxy, Oxo, Aryl oder einer heterocyclischen (mono- bis tricyclischen heterocyclischen Gruppe mit (einem) 5–14-gliedrigen unsubstituierten oder C-substituierten Ring(en)) Gruppe substituiert ist;

R₂ für einen gesättigten oder ungesättigten C₁₋₁₄ aliphatischen Kohlenwasserstoff, der unsubstituiert oder mit einem Halogenatom, Oxo, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkanoyloxy, Cycloalkyl mit drei oder mehr Kohlenstoffatomen, Cycloalkyloxy mit drei oder mehr Kohlenstoffatomen, Aryl, Aryloxy, einer heterocyclischen (mono- bis tricyclischen heterocyclischen Gruppe mit (einem) 5–14-gliedrigen unsubstituierten oder C-substituierten Ring(en)) Gruppe oder einer heterocyclischen mono- bis tricyclischen heterocyclischen Gruppe mit (einem) 5–14-gliedrigen unsubstituierten oder C-substituierten Ring(en))-oxy Gruppe substituiert ist; Cycloalkyl mit drei oder mehr Kohlenstoffatomen; Cycloalkyloxy mit drei oder mehr Kohlenstoffatomen; Aryl, Aryloxy, eine heterocyclische (mono- bis tricyclischen heterocyclischen Gruppe mit (einem) 5–14-gliedrigen unsubstituierten oder C-substituierten Ring(en)) Gruppe oder eine heterocyclische (mono-bis tricyclischen heterocyclischen Gruppe mit (einem) 5–14-gliedrigen unsubstituierten oder C-substituierten Ring(en))-oxy Gruppe steht;

R₃ ein Wasserstoffatom ist;

und worin Aryl unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, Naphthyl, TolyI oder Xylyl ist,
 umfassend die Stufe des Vermischens derselben mit einem Glycerid.

13. Verfahren nach Anspruch 12, worin die bicyclische Verbindung die Verbindung der Formel (I) ist, worin A für -COOH oder ein Salz-, Ether-, Ester- oder Amidderivat davon steht,

X₁ und X₂ Halogenatome sind,

W₁ für =O steht oder, wenn einer von R₄ und R₅ Wasserstoff bedeutet, der andere Hydroxy ist,

R₄ und R₅ von W₂ beide für Wasserstoffatome stehen,

Z ein Sauerstoffatom ist,

R₁ ein gesättigter oder ungesättigter zweiwertiger unsubstituiertes C₁₋₁₄ aliphatischer Kohlenwasserstoffrest ist,

R₂ für einen gesättigten oder ungesättigten unsubstituierten C₁₋₁₄ aliphatischen Kohlenwasserstoffrest steht,

R₃ ein Wasserstoffatom bedeutet.

14. Zusammensetzung nach Anspruch 12, worin das Glycerid ein Glycerid einer Fettsäure mit 6–24 Kohlenstoffatomen ist.

15. Zusammensetzung nach Anspruch 14, worin das Glycerid ein Glycerid einer Fettsäure mit 6–20 Koh-

lenstoffatomen ist.

16. Zusammensetzung nach Anspruch 12, worin das Glycerid ein Gemisch von zwei oder mehreren Glyceriden ist.

17. Zusammensetzung nach Anspruch 12, worin das Glycerid mit dem anderen Öllösungsmittel beige-mischt ist.

18. Zusammensetzung nach Anspruch 17, worin das andere Öllösungsmittel Mineralöl ist.

19. Zusammensetzung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einer für die orale Verabreichung geeigneten Dosierungsform vorliegt.

20. Zusammensetzung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Kapsel formuliert ist.

21. Zusammensetzung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einer für die topische Verabreichung geeigneten Dosierungsform vorliegt.

22. Zusammensetzung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Augentropfen formuliert ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen