



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

(11) PI 0114042-6 B1

(22) Data do Depósito: 04/09/2001

(45) Data de Concessão: 08/11/2016



(54) Título: USO DE COMPOSTO BICÍCLICO NA FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA ALÍVIO OU PREVENÇÃO DE CONSTIPAÇÃO EM UM PACIENTE HUMANO CONSTIPADO E LIMPEZA DE INTESTINOS

(51) Int.Cl.: A61K 31/35; A61K 31/335; A61P 1/00

(30) Prioridade Unionista: 05/09/2000 US 09/655,760

(73) Titular(es): SUCAMPO AG

(72) Inventor(es): RYUJI UENO

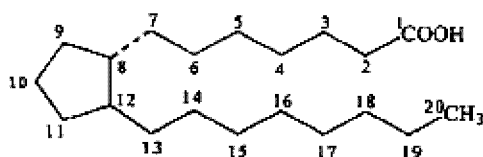
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "USO DE COMPOSTO BICÍCLICO NA FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA ALÍVIO OU PREVENÇÃO DE CONSTIPAÇÃO EM UM PACIENTE HUMANO CONSTIPADO E LIMPEZA DE INTESTINOS".

5 Campo da Técnica

A presente invenção refere-se a uma nova composição catártica que é útil para alívio ou prevenção de constipação em um paciente humano constipado, e também para limpeza de intestinos.

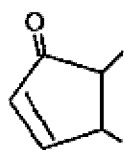
Fundamentos da Invenção

- 10 Prostaglandinas (daqui por diante referidas como PGs) é o nome do grupo de ácidos graxos que possuem várias atividades fisiológicas e contidos em tecidos e órgãos humanos e animais. PGs basicamente contêm o esqueleto de ácido prostanóico da seguinte fórmula:

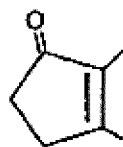


- 15 e alguns produtos sintéticos podem conter o esqueleto acima com alguma modificação. PGs são classificadas em vários tipos de acordo com a estrutura e substituintes sobre o anel de cinco membros, por exemplo,

Prostaglandinas das séries A (PGAs);



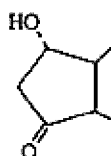
Prostaglandinas das séries B (PGAs);

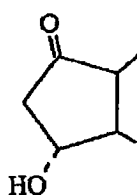


Prostaglandinas das séries C (PGAs);

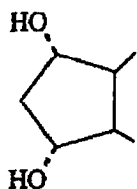


Prostaglandinas das séries D (PGAs);





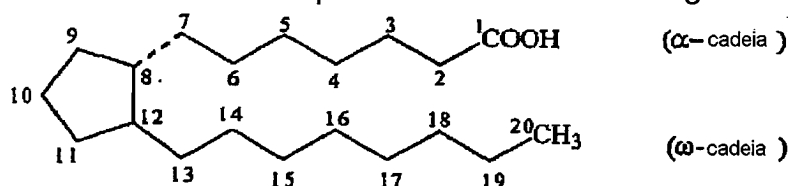
Prostagladinas das séries E (PGAs);



Prostagladinas das séries F (PGAs);

e semelhantes. Ainda, elas são classificadas em PG₁s contendo uma ligação dupla-13,14; PG₂s contendo ligações duplas-5,6 e 13,14; e PG₃s contendo ligações duplas 5,6-, 13,14- e 17,18-.

PGs são expressas como segue. Em PGs, os carbonos constituindo uma cadeia - alfa, uma cadeia - ω e um anel de cinco membros são numerados de acordo com o esqueleto básico como se segue:



Ou seja, no esqueleto básico, os átomos de carbono constituintes são numerados de modo que o átomo de carbono no grupo carboxila é C-1, e a cadeia alfa contém C-2 - C-7, o número crescendo no sentido do anel, o anel de cinco membros contém C-8 - C-12, e a cadeia - ω contém C-13 - C-20. Quando os carbonos da cadeia alfa são menores, os números dos átomos de carbono seguindo C-2 devem ser propriamente desviados, e quando mais que 7, o composto é nomeado contanto que carbono na posição C-2 tenha substituinte ao invés de grupo carboxila (na posição C-1).

Quando a cadeia- ω contém menos átomos de carbono eles devem ser numerados correspondentemente menores que 20, e quando mais de 8, os átomos de carbono na posição 21 e a seguir devem ser vistos como um substituinte. Como configuração, é considerada de acordo com aquela do esqueleto essencial acima a menos que de outro modo indicado.

Por exemplo, PGD, PGE e PGF significam compostos tendo grupo hidroxila nas posições C-9 e/ou C-11. Na presente invenção, PGs

também incluem aquelas tendo outro grupo ao invés do grupo hidroxila sobre as posições C-9 e/ou C-11, eles sendo nomeados como compostos 9-deidróxi-9-substituídos ou 11-deidróxi-11-substituídos.

Em adição, PGs podem incluir os isômeros, tais como tautômeros bicíclicos, isômeros óticos; isômeros geométricos, ou semelhantes.

PGs são conhecidas por terem várias atividades farmacológicas e fisiológicas, por exemplo, vasodilatação, indução de inflamação, agregação de plaqueta, estimulação de músculo uterino, estimulação de músculo intestinal, efeito antiúlcera e semelhantes. PGEs ou PGFs são verificadas possuírem contração de intestinos causada por estimulação intestinal ser grande, enquanto efeito enteropooling é pobre. Da mesma maneira, é impossível usar-se PGEs ou PGFs como catárticos devido efeitos colaterais tal como dor de estômago causada pela contração intestinal.

Por outro lado, PGs tendo uma ligação simples-13,14 e um grupo carbonila constituindo C-15, e aquelas tendo uma ligação dupla-13,14 e um grupo carbonila constituindo C-15 são verificadas existirem em metabólitos humanos ou animais. Estas 13,14-diidro-15-ceto prostaglandinas e 15-ceto prostaglandinas (daqui por diante referidas como 15-ceto-PGs) são conhecidas por serem metabólitos produzidos naturalmente através de metabolismo enzimático das correspondentes PGs in vivo. Estas 15-ceto-PGs foram reportadas dificilmente por exibir várias atividades fisiológicas que PGs possuem e serem metabólitos farmacológica e fisiologicamente inativos [ver, *Acta Physiologica Scandinavica*, 66, p.509 (1966)].

US 5 317 032 para Ueno et al. descreve prostaglandinas catárticas, incluindo a existência de tautômeros bicíclicos. Entretanto, a pronunciada atividade como agentes de tratamento e prevenção anticonstipação dos tautômeros bicíclicos não era anteriormente conhecida.

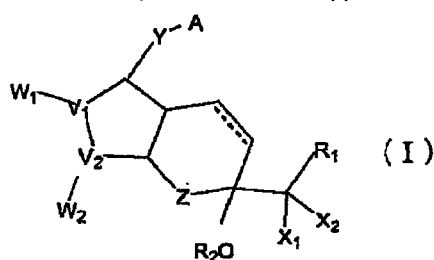
Descrição da Invenção

Enquanto estimando as atividades farmacológicas dos análogos de 15-ceto-PGs, entretanto, os presentes inventores verificaram que correspondentes compostos bicíclicos, isto é, os tautômeros bicíclicos, substituídos com um ou mais átomos de halogênio podem ser empregados em pequenas

doses para alívio de constipação. Na posição C-16, especialmente, átomos de flúor podem ser empregados em pequenas doses para alívio de constipação. Onde desejado, maiores doses para causarem forte efeito catártico podem ser empregadas, embora o propósito primário da presente invenção seja restaurar um número normal de movimentos de intestino (3 a 7 por semana).

Um objetivo da presente invenção é prover uma composição catártica, que é útil para tratamento de constipação assim como limpeza de intestinos, sem causar substantivos efeitos colaterais tais como dor de estômago.

Da mesma maneira, a presente invenção provê uma composição catártica, compreendendo uma quantidade eficaz induzindo - catártica de um composto bicíclico representado pela fórmula (I):



onde V_1 e V_2 são carbono ou oxigênio;

W_1 quando V_1 é carbono e W_2 quando V_2 é carbono são



R_3 e R_4 são hidrogênio ou um deles é OH;

X_1 e X_2 são hidrogênio, alquila inferior ou halogênio, e pelo menos um deles é um halogênio;

Z é um carbono, oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

R_2 é um hidrogênio ou alquila;

Y é uma cadeia hidrocarboneto C_{2-10} saturada ou insaturada que é não-substituída ou substituída com um grupo oxo, halogênio, alquila, hidroxila, arila ou heterocíclico;

A é $-CH_2OH$, $-COCH_2OH$, $-COOH$ ou seu derivado funcional; e

R_1 é um hidrocarboneto inferior, saturado ou insaturado forman-

do uma cadeia reta ou uma cadeia ramificada, que é não-substituída ou substituída com grupo halogênio, oxo, hidróxi, alcóxi inferior, alcanoilóxi inferior, cicloalquila inferior, cicloalquilóxi inferior, arila, arilóxi, heterocíclico, ou grupo óxi heterocíclico; grupo cicloalquila inferior; cicloalquilóxi inferior; arila, arilóxi, heterocíclico ou óxi-heterocíclico;

uma ligação entre posição C-13 e C-14 é uma ligação dupla ou simples, e

C-15 tem uma configuração estérica de R, S, ou uma mistura.

A presente invenção também provê uso de um composto de fórmula (I) para fabricação de composição catártica.

A presente invenção também provê um processo para provimento de um efeito catártico a um paciente em sua necessidade que compreende administração de composto de fórmula (I).

Embora o composto halogenado bicíclico de fórmula (I) proporcione um excelente efeito catártico, o dito composto não induz substantivos efeitos colaterais tal como dor de estômago causada por contração intestinal. Da mesma maneira, a composição da presente invenção pode ser usada não somente para tratamento de constipação crônica ou intermitente, mas também para tratamento ou prevenção de constipação (assim como para afetar intestinos soltos quando desejado) nos pacientes sofrendo de constipação associada com, por exemplo, hérnia ou doença de sistema cardiovascular, de modo a não fazer esforço durante evacuação, ou sofrendo de doenças proctogênicas. Além disso, a composição pode ser usada para produzir movimentos normais de intestinos para lavagem de substâncias prejudiciais do intestino em caso de envenenamento com droga ou alimento. Adicionalmente, os compostos halogenados bicíclicos da presente invenção podem ser usados como um agente de limpeza de intestinos usado para preparação do intestino antes de procedimentos preventivos, diagnósticos ou cirúrgicos.

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção provê uma composição catártica compreendendo uma quantidade eficaz catártica de um composto bicíclico de fór-

mula (I).

Catárticos trabalham através da combinação de um ou mais dos quatro mecanismos mostrados abaixo, pelo que aumentando teor de água de fezes e promovendo transferência do teor nos intestinos:

5 (i) água e eletrólitos podem ser mantidos nos intestinos devido à hidrofiliabilidade ou pressão osmótica da droga, pelo que o teor intra-intestinal aumentado em volume que indiretamente resulta em sua mais rápida transferência.

 (ii) a droga pode trabalhar sobre a mucosa intestinal para reduzir a quantidade total de absorção normal de eletrólitos e água e aumentar a quantidade de água, resultando indiretamente em mais rápida transferência do conteúdo intra-intestinal.

 (iii) a droga pode trabalhar sobre a mucosa intestinal para aumentar a quantidade total de secreção normal de eletrólitos e água e aumentar a quantidade de água, direta e/ou indiretamente resultando em mais rápida transferência do conteúdo intra-intestinal.

 (iv) a droga primeiramente trabalha sobre movimento intestinal para acelerar transferência, indiretamente resultando em reduzida absorção líquida de água e eletrólitos porque o tempo para eles serem absorvidos é reduzido.

O teste de "enteropooling" empregado na presente invenção é pretendido para investigar principalmente sobre a ação (ii) e/ou (iii), que avaliam o efeito da droga sobre a reunião de água intra-intestinal através de medição de volume do conteúdo intra-intestinal. Os compostos halogenados bicíclicos da presente invenção podem mostrar efeito "enteropooling" extremamente grande. Entretanto, eles dificilmente ou levemente causam contração de intestinos que é um dos índices para avaliação da ação (iv). Da mesma maneira, os compostos halogenados bicíclicos de fórmula (I) da presente invenção são considerados por aliviar constipação através principalmente de ação sobre mucosa intestinal direta ou indiretamente para afetar transferência de eletrólitos e água a partir de paredes intestinais nos vasos sangüíneos e/ou a partir de vasos sangüíneos nos intestinos, resultando em

reduzida absorção de água e/ou em aumentada secreção de água através dos intestinos, aumentada reunião de água intra-intestinal e promovida transferência do conteúdo intra-intestinal.

Nas definições de fórmula (I), o termo "insaturado" é pretendido
5 incluir pelo menos uma ou mais ligações duplas e/ou ligações triplas que são isolada, separada, ou serialmente presentes entre os átomos de carbono das cadeias principais e/ou laterais. Uma ligação insaturada entre duas posições seriais é representada através de anotação de menor número das duas posições, e uma ligação insaturada entre duas posições distais é represen-
10 tada anotando-se ambas as posições. Ligações insaturadas preferidas são uma ligação dupla na posição 2 e uma ligação dupla ou tripla na posição 5.

O termo "inferior" é pretendido incluir um grupo tendo 1 a 8 átomos de carbono, a menos que de outro modo especificado.

O termo "halogênio" inclui flúor, cloro, bromo ou iodo. Particu-
15 larmente preferido é um átomo de flúor.

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

20 O termo "hidróxi alquila (inferior)" refere-se a um alquila inferior como definido acima que está substituído com pelo menos um grupo hidróxi tal como hidróximetila, 1-hidróxietila, 2-hidróxietila e 1-metil-1-hidróxietila.

O termo "alcanoilóxi inferior" refere-se a um grupo representado pela fórmula RCO-O-, onde RCO- é um grupo acila formado por oxidação de
25 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 mas contém três ou mais átomos de carbono, e inclui, por exemplo, ciclo propila, ciclo butila, ciclo pentila, e ciclo hexila.

30 O termo "ciclo alquilóxi inferior" refere-se ao grupo de ciclo alquil inferior-O-, onde cicloalquila inferior é como definido acima.

O termo "arila" pode incluir grupos carbocíclicos aromáticos não-

substituídos ou substituídos (preferivelmente grupos monocíclicos), por exemplo, fenila, naftila, tolila e xilila. Exemplos de substituintes são átomo de halogênio e haloalquila inferior, onde átomo de halogênio e alquila inferior são como definidos acima.

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

O termo "grupo heterocíclico" pode incluir um grupo monocíclico de 5 a 14, preferivelmente 5 a 10 membros tendo como seus átomos de carbono constituintes átomos de carbono opcionalmente substituídos e 1-4, preferivelmente, 1-3 de heteroátomos consistindo em 1 a 2 espécies de heteroátomos selecionados de átomos de oxigênio, nitrogênio e enxofre, e um grupo heterocíclico condensado consistindo em até 3 metades cíclicas pelo menos uma das quais é um grupo monocíclico definido acima. Exemplos do grupo heterocíclico incluem furila, tienila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila, pirazolila, furazanila, piranila, piridila, piridazila, pirimidila, pirazila, 2-pirrolinila, pirrolidinila, 2-imidazolinila, imidazolidinila, 2-pirazolinila, pirazolidinila, piperidino, piperazinila, morfolino, indolila, benzotienila, quinolila, isoquinolila, purila, quinazolinila, carbazolila, acridinila, fenantridinila, benzimidazolila, benzimidazolonila, benzotiazolila, fenotiazinila.

10 15 20 Exemplos do substituinte neste caso incluem halogênio, e grupo alquila inferior substituído com halogênio, onde o átomo de halogênio e grupo alquila inferior são como descritos acima.

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

25

Os compostos bicíclicos-16-halogênio usados na presente invenção podem ser sais ou aqueles com um grupo carboxila esterificado ou grupo eterificado. Tais sais incluem sais farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, aqueles de metais alcalinos tais como sódio, potássio; aqueles de metais alcalinos-terrosos tais como cálcio, magnésio; aqueles de sais de amônio fisiologicamente aceitáveis tais como amônia, metil amina, dimetil amina, ciclopentil amina, ciclohexil amina, benzil amina, piperidina, etilenodi-

30

amina, monoetanol amina, dietanol amina, trietanol amina, monometil mono etanol amina, trometamine, lisina, procaína, cafeína, arginina, sal de tetraalquil amônio e semelhantes. Estes sais podem ser preparados através de um processo convencional, por exemplo, a partir dos correspondentes ácido e base ou através de intercâmbio de sal.

Tais ésteres e éteres incluem, por exemplo, alquil ésteres e éteres retos ou ramificados que podem conter uma ou mais ligações insaturadas tais como metila, etila, propila, butila, isopropila, isobutila, t-butila, pentila, 2-etil hexila; aqueles tendo um grupo alicíclico tais como um grupo ciclopropila, ciclopentila ou ciclohexila; aqueles contendo um grupo aromático tal como um grupo benzila ou grupo fenila (onde o grupo aromático pode conter um ou mais substituintes); uma alquenila inferior tal como etinila, e propinila, hidróxialquila ou alcóxialquila tal como hidróxietila, hidróxiisopropila, poliidróxietila, poliidróxiisopropila, metóxietila, etóxietila ou metóxiisopropil éster ou éter; arila opcionalmente substituído tais como fenila, toсила, t-butil fenila, salicila, 3,4-di-metóxiifenila e benzamido fenila; alquil sililas tais como trimetil silila ou trietil silila; ou um tetraidro piranil éster ou éter.

Ésteres e éteres preferidos incluem, por exemplo, alquila inferior de cadeia reta ou ramificada tal como metila, etila, propila, n-butila, isopropila ou t-butila; uma benzila; ou hidróxialquila tal como um hidróxietila ou hidróxiisopropila.

A preferido é -COOH ou seu sal ou éster farmaceuticamente aceitável.

Preferidos X_1 e X_2 são ambos átomos de halogênio, e mais preferivelmente átomos de flúor.

Preferido W_1 é $= O$.

Preferido W_2 é onde R_3 e R_4 são ambos átomos de hidrogênio.

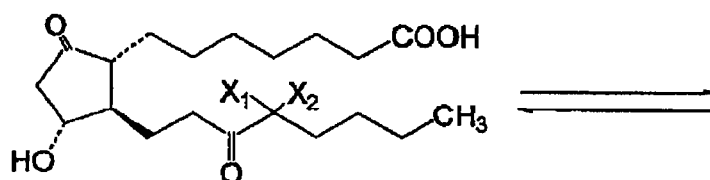
Preferido Z é um átomo de oxigênio.

Preferido Y é uma cadeia hidrocarboneto saturada ou insaturada não-substituída tendo 6-8 átomos de carbono.

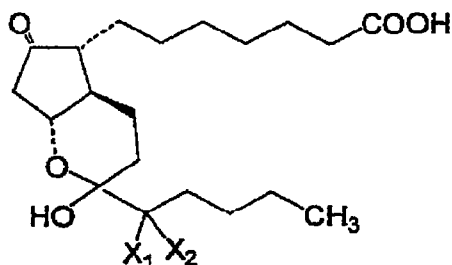
Preferido R_1 é uma cadeia hidrocarboneto saturada ou insaturada não-substituída tendo 4-8 átomos de carbono.

R_2 é preferivelmente um átomo de hidrogênio.

A composição da presente invenção pode incluir os isômeros dos compostos acima. Exemplos de tais isômeros incluem tautômeros monocíclicos tendo um grupo ceto na posição C-15 e halogênio na posição C-16; isômeros óticos; isômeros geométricos e semelhantes.



Tautômero I



Tautômero II

O tautomerismo entre o átomo de oxigênio na posição C-11 e o grupo ceto na posição C-15, mostrado acima, é especialmente significativo no caso de compostos tendo uma ligação simples-13,14 e dois átomos de flúor na posição C-16.

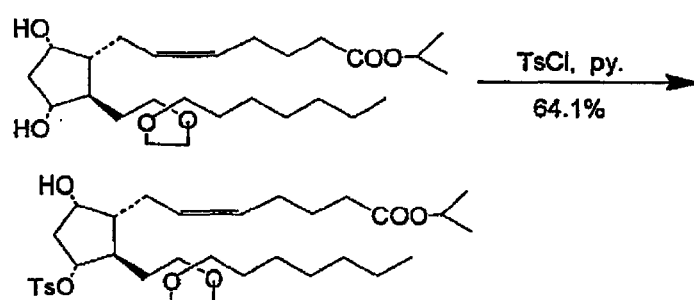
Foi verificado que na ausência de água, compostos representados pela Fórmula (I) existem predominantemente na forma do composto bicíclico. Em meios aquosos, é acreditado que ligação de hidrogênio ocorre entre, por exemplo, a posição cetona na posição C-15, pelo que impedindo formação de anel bicíclico. Em adição, é acreditado que o(s) átomo(s) de halogênio na posição C-16 promove formação de anel bicíclico. As estruturas monocíclica / bicíclica, por exemplo, podem estar presentes em uma razão de 1:6 em D_2O ; 1:10 em CD_3OD-D_2O e 4:96 em $CDCl_3$. Da mesma maneira, uma realização preferível da presente invenção é a composição na qual a forma bicíclica está presente em razão de bicíclico / monocíclico de pelo menos 1:1, e preferivelmente 20:1, ou mesmo maior para substancialmente todo composto bicíclico; 100% composto bicíclico está dentro do es-

copo desta invenção.

O composto halogênio-16-bicíclico descrito acima de fórmula (I) pode ser preparado de acordo com o processo genérico mostrado abaixo:

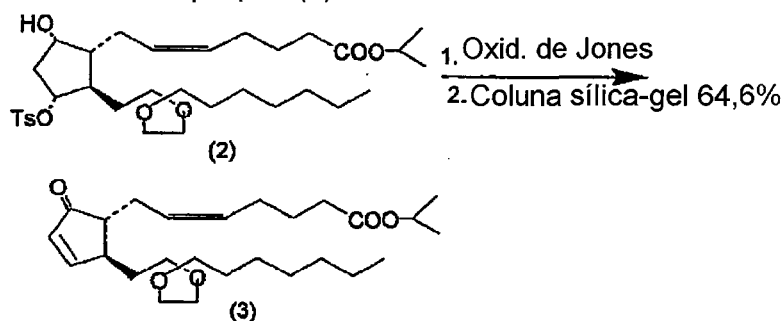
Preparação de 7-[(1S,3S,6S,7R)-3-heptil-3-hidróxi biciclo[4.3.0] nonan-8-ona-7-il] hept-5-enoato de isopropila e 7-[(1S,3R,6S,7R)-3-heptil-3-hidróxi-biciclo[4.3.0] nonan-8-ona-7-il] hept-5-enoato de isopropila

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



A uma mistura de piridina (0,77g) e (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-di-hidróxi-2-(3,3-etilenodioxidecil) ciclopentil] hept-5-enoato de isopropila (1)(4,05g) em diclorometano, uma solução de cloreto de tosila (1,86g) em diclorometano foi adicionada a 0°C, e agitada por 2 dias na temperatura. Durante a reação, cada cloreto de tosila (5,58g) e piridina (2,31g) foi adicionado em três porções. Após trabalho usual, o produto bruto foi cromatografado sobre sílica gel para render (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-5-hidróxi-3-(p-tolueno sulfonil) ciclopentil] hept-5-enoato de isopropila (2). Rendimento: 3,45g, 64,1%.

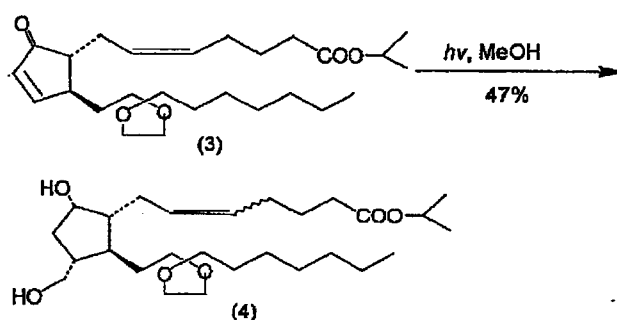
2. Preparação de (Z)-7-[(1R,2S)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-5-oxociclopent-3-enil]hept-5-enoato de isopropila (3)



(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-5-hidróxi-3-(p-toluenossulfonil) ciclopentil] hept-5-enoato de isopropila (2) (1,72g) foi oxidado

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

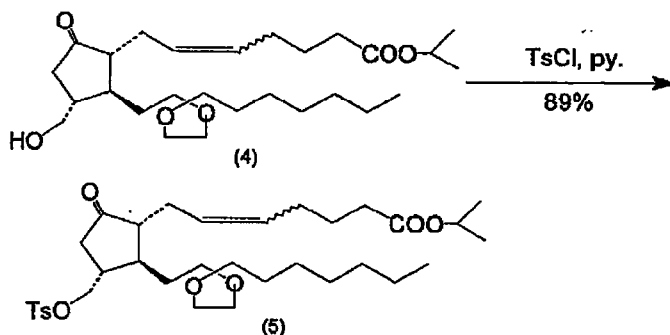
3. Preparação de 7-[(1R,2S,3R)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-3-hidróxi metil-5-oxociclopentil] hept-5-enoato de isopropila (4)



(Z)-7-[(1R,2S)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-5-oxociclopent-3-enil]

hept-5-enoato de isopropila (3) (0,81g) e benzofenona foram dissolvidos em metanol. Sob atmosfera de argônio, a solução foi irradiada com lâmpada de mercúrio de alta pressão de 300-W por 4 horas e 40 minutos. Após evaporação do solvente, o produto bruto foi cromatografado sobre sílica gel (n-hexano / acetato de etila = 3/2) para render 7-[(1R,2S,3R)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-3-hidróxi metil-5-oxociclopentil] hept-5-enoato de isopropila (4). Rendimento 0,41g, 47%.

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

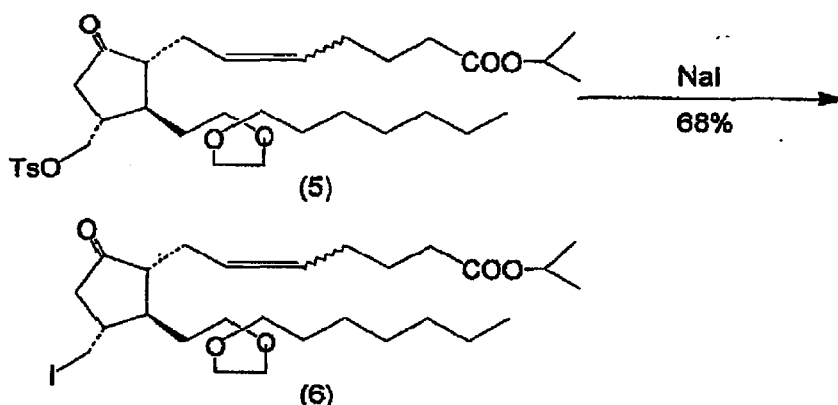


7-[(1R,2S,3R)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-3-hidróxi metil-5-oxociclo-

pentil] hept-5-enoato de isopropila (4) (0,21g) e piridina (0,07g) foram dissol-

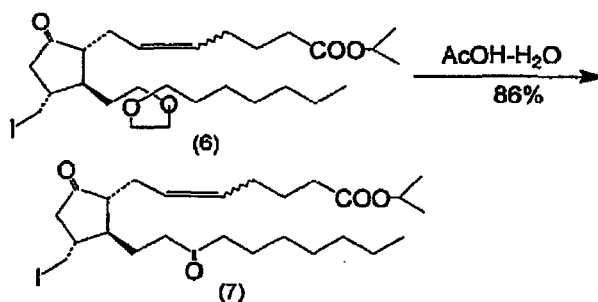
vidos em diclorometano. A esta solução, cloreto de tosilato (0,17g) foi adicionado a 0°C, e a mistura foi agitada por 72 horas. Após o usual trabalho, o produto bruto foi cromatografado sobre sílica gel para render 7-[1R,2S,3R)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-5-oxo-3-(p-toluenossulfóximetil) ciclopentil] hept-5-enoato de isopropila (5). Rendimento 0,25g, 89%.

5. Preparação de 7-[(1R,2R,3R)-2-(3,3-etileno dióxi decil)-3-iodo metil-5-oxociclopentil] hept-5-enoato de isopropila (6)



7-[1R,2S,3R)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-5-oxo-3-(p-toluenossulfóximetil) ciclopentil] hept-5-enoato de isopropila (5) (0,25g) foi dissolvido em acetona, e iodeto de sódio (0,12g) foi adicionado. A mistura foi refluxada por 3 horas. Iodeto de sódio (0,097g) foi adicionado à mistura, e a mistura foi refluxada por adicionais 80 minutos. Após o trabalho usual, o produto bruto foi cromatografado sobre sílica gel (n-hexano / acetato de etila = 5/1) para render 7-[(1R,2R,3R)-2-(3,3-etileno dióxi decil)-3-iodo metil-5-oxociclopentil] hept-5-enoato de isopropila (6). Rendimento 0,16g. 68%.

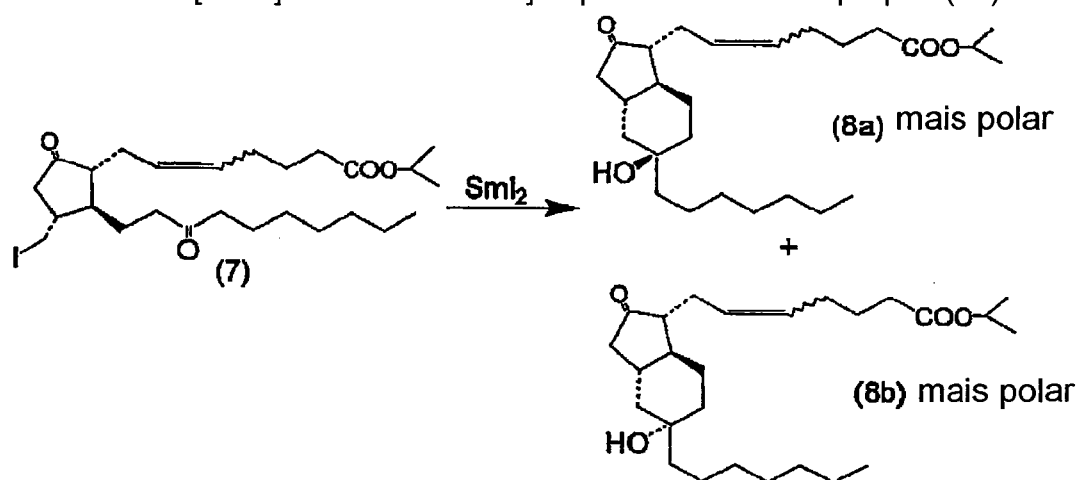
6. Preparação de 7-(1R,2R,3R)-3-iodo metil-5-oxo-2-(3-oxo decil) ciclopentil] hept-5-enoato de isopropila (7)



7-[(1R,2R,3R)-2-(3,3-etilenodioxidecil)-3-iodo metil-5-oxociclopentil] hept-5-enoato de isopropila (6) (0,16g) foi dissolvido em um solvente

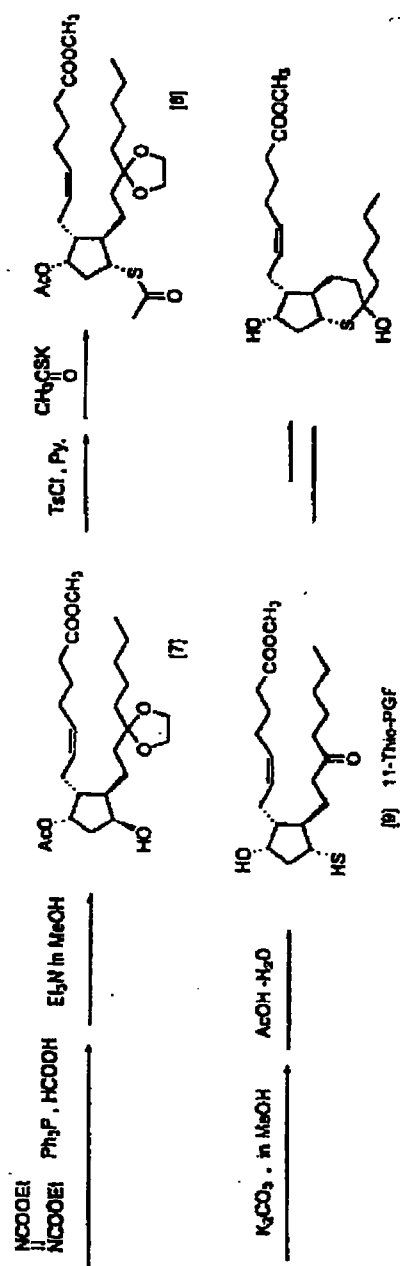
misto de ácido acético / tetraidrofurano (3/1/1). A mistura foi agitada por 20 horas em temperatura ambiente e por 2,5 horas a 50°C. Após evaporação do solvente, o resíduo obtido foi cromatografado sobre sílica gel (n-hexano / acetato de etila = 1/1) para render 7-(1R,2R,3R)-3-iodo metil-5-oxo-2-(3-oxo
5 decil) ciclopentil] hept-5-enoato de isopropila (7). Rendimento 0,13g; 86%.

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



7-(1R,2R,3R)-3-iodometil-5-oxo-2-(3-oxodecil) ciclopentil] hept-5-
10 enoato de isopropila (7) (0,0574g) e dicloreto de zirconoceno foram dissolvidos em tetraidrofurano. A mistura foi sonificada sob uma corrente de argônio para purgar o ar da mistura. À mistura iodeto de samário em tetraidrofurano (0,1M, 2,1ml) foi adicionado em gotas. A mistura foi agitada por 30 minutos em temperatura ambiente, e então ácido clorídrico (0,1M, 1ml) foi adiciona-
15 do. Após o trabalho usual, o produto bruto foi cromatografado sobre sílica gel (n-hexano / acetato de tila = 5/1). Dois produtos bicíclicos, mais polar (8^a) e seu epímero, menos polar (8b) e material de partida (7) foram obtidos como segue:

7-(1S,3S,6S,7R)-3-heptil-3-hidróxibiciclo[4.3.0] nonan-8-ona-7-
20 ila] hept-5-enoato de isopropila (8a) e 7-(1S,3R,6S,7R)-3-heptil-3-hidróxibiciclo[4.3.0] nonan-8-ona-7-il] hept-5-enoato de isopropila (8b): rendimento 8(a) 5,1mg, rendimento 8(b) 7,2mg. Recuperação de material de partida (7) 26,7mg.



n-Bu₄N-F: fluoreto de tetra butil amônio

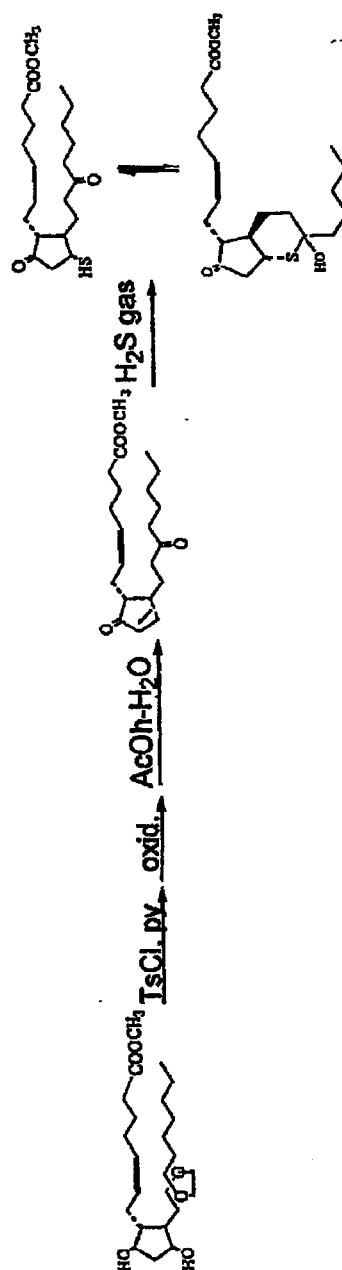
DBU: 1,8-diaza biciclo[5.4.0] undec-7-eno

DIBAL-H: hidreto de diisobutil alumínio

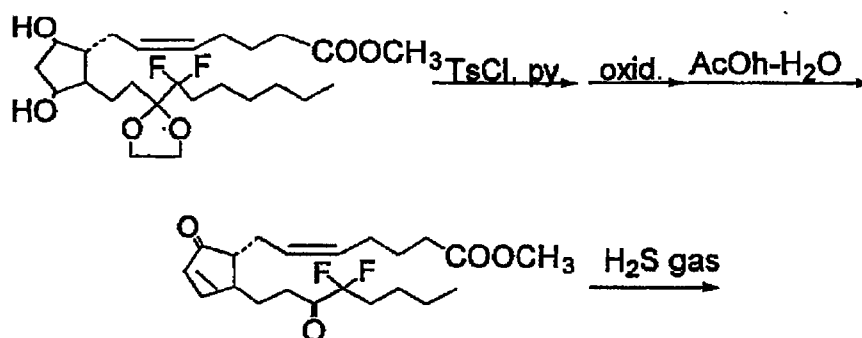
DMAP: 4-dimetil amino piridina

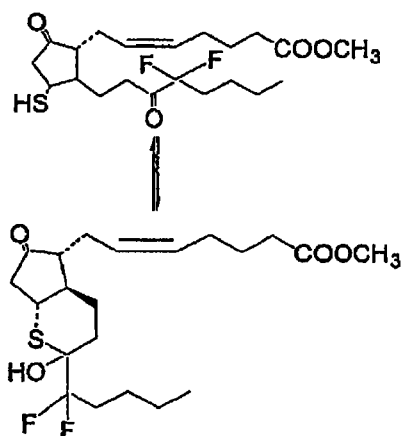
NaBH₄: boroidreto de sódio

- 5 Uma síntese teórica para um composto representado por Fórmula (I) onde Z é um átomo de enxofre e W₁ é um ceto é mostrada abaixo:

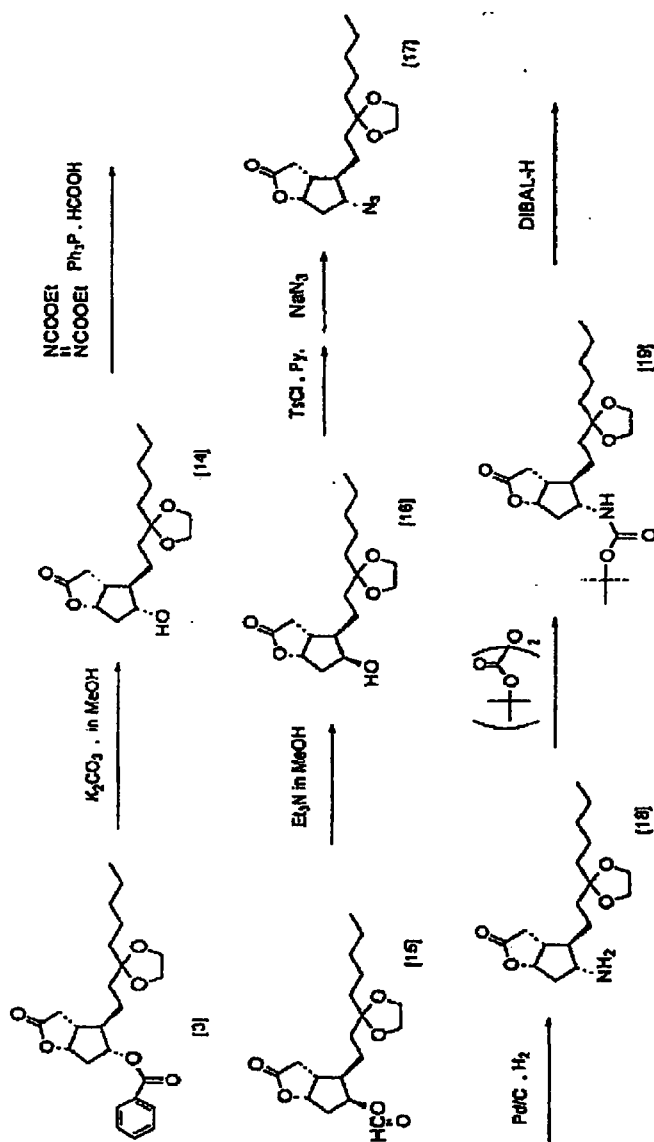


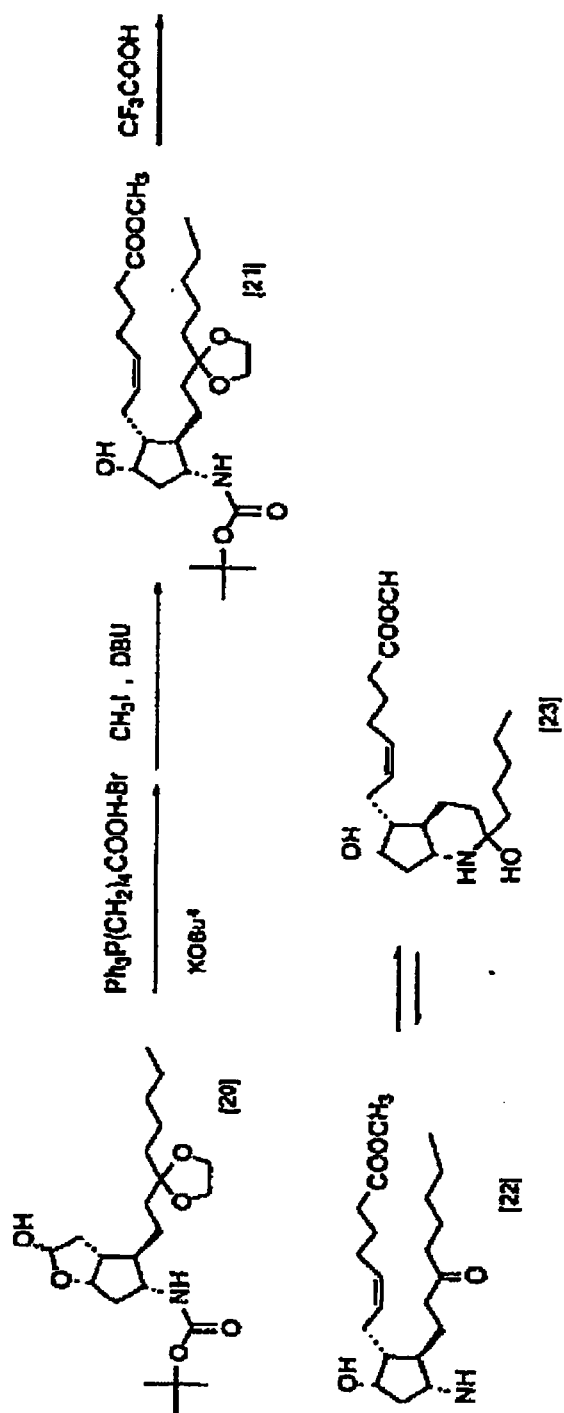
Uma síntese teórica para um composto representado por Fórmula (I) onde Z é um átomo de enxofre, W_1 é um ceto e X_1 e X_2 são átomos de flúor é mostrada abaixo:



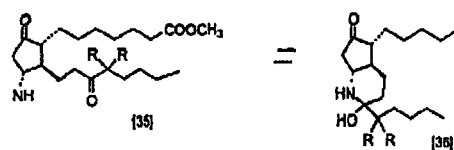
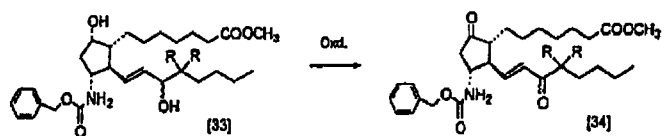
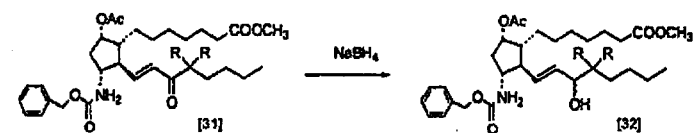


Uma síntese teórica para um composto representado por Fórmula (I) onde Z é um átomo de nitrogênio é mostrada abaixo:

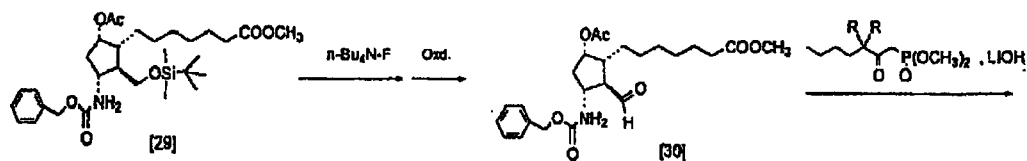
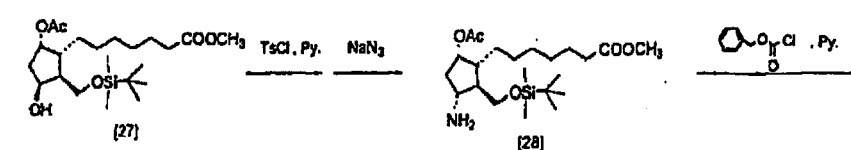
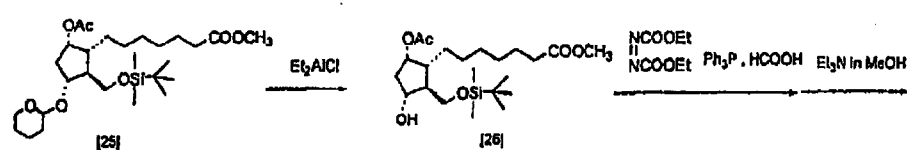




Uma outra síntese teórica de um composto representado pela Fórmula (I) onde Z é um átomo de nitrogênio é mostrada abaixo:



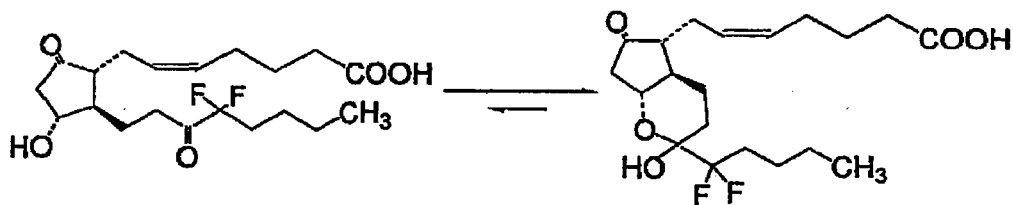
R = H or F



As preparações da presente invenção não são construídas para serem limitadas as mesmas, e meios apropriados para proteção, oxidação, redução e semelhantes podem ser empregados.

Nos compostos halogênio-16-bicíclicos usados na presente invenção, atividade enteropooling é acentuadamente aperfeiçoada quando substituídos com dois átomos de halogênio, especialmente átomos de flúor, na posição C-16 independentemente da estrutura e substituintes do anel de cinco membros ou a existência das ligações duplas ou outros substituintes. Compostos bicíclicos-16-halogênio particularmente preferíveis são aqueles tautômeros formados a partir de compostos monocíclicos tendo uma cetona na posição C-9 e um grupo hidroxila na posição C-11 no anel de cinco membros. Um outro grupo preferível é um composto bicíclico-16-halogênio contendo uma ligação simples-5,6, ligação dupla-5,6 ou aqueles tendo o número de carbono-2022 onde R₁ contém 4 a 6 átomos de carbono preferivelmente em uma cadeia reta.

Um exemplo de um composto monocíclico/bicíclico-16-halogênio contendo uma ligação dupla-5,6 é mostrado abaixo:



Uma outra realização da presente invenção compreende a composição da presente invenção e um triglicerídeo de ácido graxo de cadeia média. O triglicerídeo pode ser um ácido graxo saturado ou insaturado tendo 6-14 átomos de carbono que pode ter uma cadeia ramificada. Um ácido graxo preferido é um ácido graxo saturado de cadeia reta, por exemplo, ácido capríco, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, e ácido mirístico. Dois ou mais triglicerídeos de ácido graxo de cadeia média podem ser usados como uma mistura.

A composição da presente invenção pode ser preparada por dissolução ou mistura do composto bicíclico de fórmula (I) em um triglicerídeo de ácido graxo de cadeia média. A quantidade do triglicerídeo de ácido gra-

5 xo de cadeia média não é limitada. Entretanto, genericamente, 1-1 000 000 partes em peso do triglicerídeo de ácido graxo de cadeia média baseado em uma parte em peso da estrutura bicíclica podem ser usadas. Preferivelmente 5-500 000 partes em peso, e mais preferivelmente 10-200 000 partes em

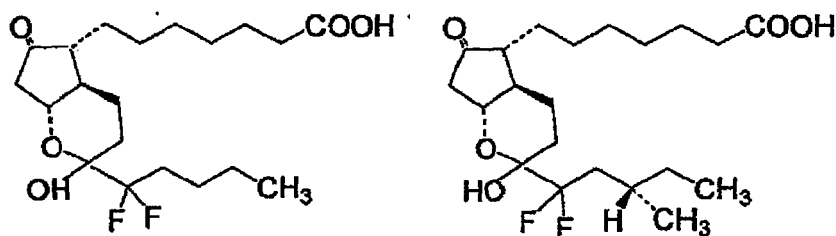
Exemplos do triglicerídeo de ácido graxo de cadeia média usado na presente invenção incluem um triglicerídeo de um ácido graxo saturado ou insaturado tendo 6-14 átomos de carbono que pode ter uma cadeia rami-
 10 ficada. Ácido graxo preferido é um ácido graxo saturado de cadeia reta, por exemplo, ácido capríco (C6), ácido caprílico (C8), ácido cáprico (C10), áci-
 do láurico (C12) e ácido mirístico (C14). Uma mistura de ou mais triglicerí-
 deos de ácido graxo de cadeia média também pode ser usada.

Solventes mesmo mais não-polares, tal como o comercialmente disponível Miglyol podem ser empregados para aumentar-se a razão bicíclico / monocíclico.
 15 co / monocíclico.

Para exemplificar formulação de uma modalidade da presente invenção e para ilustrar potencial efeito de impedimento estéreo, é mostrado um Exemplo.

Exemplo

20 Os seguintes compostos 1 e 2 foram dissolvidos em um triglice-
 rídeo de ácido graxo de cadeia média (MCT = mistura de triglicerídeo de ácido caprílico e triglicerídeo de ácido cáprico em uma razão de 85:15) em uma quantidade mostrada na tabela abaixo.



Composto 1

Composto 2

25 Cada uma das soluções foi colocada em um recipiente fabricado de vidro duro e estocada a 40°C. O conteúdo em curso de tempo de com-
 posto 1 e 2 nas soluções foi determinado pelo processo de HPLC. Ao mes-

mo tempo, cada um dos compostos 1 e 2 foi colocado sozinho (sem ser dissolvido no solvente) no recipiente como acima, e estocado a 40°C para prover estudo controle.

Na ausência do solvente, o teor dos compostos foi determinado como se segue pelo processo de HPLC.

Compostos 1 e 2 estocados, e compostos padrões 1 e 2 foram precisamente pesados ao redor de 0,025g cada, e alíquotas de exatamente 5ml de solução padrão interno foram adicionadas aos respectivos compostos pesados. Preparações de teste e padrões foram obtidas através de adição de acetonitrila (grau cromatografia líquida) para render a precisa quantidade total de cada 10ml. Cada 10µl das preparações teste e padrão foram carregados em um cromatógrafo líquido e determinados o teor do composto através de processo de padrão interno com uma curva de calibração de ponto.

$$\text{Teor (\%)} = \frac{Q_t}{Q_s} \times W_s \times \frac{100}{W_T}$$

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

W_T : a quantidade de composto 1 e 2 na preparação teste

Q_S : razão de área de pico do composto na preparação padrão para o padrão interno

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

Condições de medição:

Detector: espectrofotômetro de absorção de ultravioleta (comprimento de onda 294 nm)

Coluna: um tubo de aço inoxidável tendo cerca de 5mm de diâmetro interno e cerca de 25cm de comprimento, empacotado com octadecil silil sílica gel 5µm para cromatografia líquida.

Temperatura de coluna: estável ao redor de 35°C

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

(2) Na presença do solvente, o teor do composto foi determinado como se segue através de processo de HPLC.

Baseado no valor expresso na tabela acima, uma quantidade da solução correspondendo a 36µg de compostos 1 e 2 foi precisamente pesada. Precisamente 1,0ml de uma solução padrão interno foi adicionado, e então acetato de etila (grau de cromatografia líquida) foi adicionado para
 5 render uma quantidade total de 10ml cada. Cada 0,1ml da solução foi concentrado a vácuo à secura para render a preparação de teste.

Cada 18mg dos compostos padrão foram pesados precisamente e misturados com acetato de etila (grau de cromatografia líquida) para render a quantidade total de exatamente 50ml cada. 1,0ml da solução e 10,0ml
 10 da solução de padrão interno foram precisamente medidos e misturados com acetato de etila (grau de cromatografia líquida) para render um total de 100ml cada. Cada 0,1ml da solução foi concentrado a vácuo à secura para render a preparação padrão.

Às preparações de teste e padrão, 0,1ml de reagente de rotulação fluorescente e 0,85ml de catalisador de rotulação fluorescente foram adicionados, respectivamente, e a mistura foi agitada e reagida em temperatura ambiente por mais de 30 minutos. Alíquotas de 0,05ml de acetonitrila (grau de cromatografia líquida) contendo 2% ácido acético foram adicionadas às misturas de reação, respectivamente, agitadas, e então deixadas re-
 15 pousar por mais de 30 minutos para prover soluções teste e padrão.

Cada 10µl da solução de teste e padrão foram carregados em cromatógrafo líquido e determinado o teor dos respectivos compostos através de processo de padrão interno com curva de calibração de um ponto.

$$\text{Teor (\%)} = \frac{Q_t}{Q_s} \times W_s \times \frac{100}{18}$$

25 W_x : a quantidade do composto na preparação padrão(mg)

Q_s : razão de área de pico do composto na preparação padrão para o padrão interno.

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

Condições de medição:

30 Detector: espectrômetro fluorescente (comprimento de onda de excitação 259nm; comprimento de onda fluorescente 394nm)

Coluna: um tubo de aço inoxidável tendo cerca de 5mm de diâmetro interno e cerca de 25cm de comprimento, empacotado com octa decil sílica gel 5µm para cromatógrafo líquido.

Temperatura de coluna: estável ao redor de 35°C

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

		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

- A composição da presente invenção causa um efeito de "entero-pooling" extremamente grande, inibindo absorção de água nos intestinos.
- 10 Ainda, os presentes compostos não têm efeitos de contração intestinal ou grandemente reduzidos, se algum, que PGEs ou PGFs podem possuir. Por isso, a presente composição trata constipação sem mal-estar na barriga devido à contração intestinal, tal como dor de barriga. Em adição, o presente composto permite constipação para diminuir efeito normal de condições de
- 15 intestinos. Além disso, requer pequeno tempo para recuperação de sintomas de diarreia se causados pelos presentes compostos que possuem grande efeito de promoção de transporte intra-intestinal. Por isso, eles são mesmo muito úteis como catárticos.

- A composição da presente invenção pode ser usada como tratamento de constipação e remédio de prevenção para animais e humanos,
- 20 e, em geral, usada para aplicações sistêmicas ou locais através de administração oral, ou como supositório, enema e semelhantes. Algumas vezes, elas podem ser aplicadas como injeção intravenosa ou subcutânea. A dosagem varia dependendo de animais, humanos, idade, peso, condições, efeito
- 25 terapêutico, rota de administração, tempo de tratamento e semelhantes. Preferivelmente, ela é 0,001 - 1000 µg/kg, e mais preferivelmente 0,01 a 100

µg/kg.

A composição da presente invenção também pode ser usada para prover um agente de limpeza de intestinos para preparação de intestinos antes de procedimentos preventivos, diagnósticos ou cirúrgicos tais como exame endoscópico, colonoscopia, raios x de enema de bário de duplo - contraste e pielografia intravenosa, e para procedimentos de emergência tais como remoção de envenamento com droga ou alimento.

A composição sólida para administração oral da presente invenção inclui comprimidos, preparações, grânulos e semelhantes. Em uma tal composição sólida, um ou mais ingredientes ativos podem ser misturados com pelo menos um diluente inativo, por exemplo, lactose, manitol, glicose, hidróxipropilcelulose, celulose microcristalina, amido, polivinil pirrolidona, alumina meta-silicato de magnésio e semelhantes. De acordo com o trabalho usual, a composição pode conter aditivos outros que não o diluente inativo, por exemplo, lubrificante tal como estearato de magnésio; desintegrante tal como gluconato de cálcio fibrosos; estabilizador tal como ciclodextrina, por exemplo, α , β , ou γ -ciclodextrina; ciclodextrina eterificada tal como dimetil-alfa-, dimetil-beta-, trimetil-beta- ou hidróxi propil-beta-ciclodextrina; ciclodextrina ramificada tal como glucosil-, maltosil-ciclodextrina; ciclodextrina formulada, ciclodextrina contendo enxofre; fosfolípido e semelhantes. Quando as ciclodextrinas acima são usadas, composto de inclusão com ciclodextrinas pode ser algumas vezes formado para aperfeiçoar a estabilidade. Alternativamente, fosfolípido pode ser algumas vezes usado para formar lipossoma, resultando em aperfeiçoada estabilidade.

Comprimidos ou pílulas podem ser revestidos com filme solúvel no estômago ou intestino tal como açúcar, gelatina, hidróxipropilcelulose, hidróxipropilmetil celulose, ftalato, quando necessário. Ainda, eles podem ser formados como cápsulas com substâncias absorvíveis tal como gelatina.

Uma composição líquida para administração oral pode conter emulsão, solução, suspensão, xarope, elixir farmacologicamente aceitável assim como diluente inativo genericamente usado. Tal composição pode conter, em adição ao diluente inativo, adjuvantes tais como agentes de sus-

5 pensão, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, conservantes, solubilizadores, antioxidantes e semelhantes. Os detalhes dos aditivos podem ser selecionados a partir daqueles descritos em quaisquer livros textos genéricos no campo farmacêutico. Tais composições líquidas podem ser diretamente encerradas em cápsulas macias. Entretanto, a seleção de um diluente
10 outro que não aqueles mencionados acima, onde o composto bicíclico /monocíclico pode ser dissolvido ou misturado em, tem de ser cuidadosamente selecionada de modo a não afetar a razão bicíclico / monocíclico.

10 Soluções para administração parenteral, por exemplo, supositório, enema, e semelhantes de acordo com a presente invenção incluem solução, suspensão, emulsão aquosa ou não-aquosa, estéril, e semelhantes. A solução e suspensão aquosa inclui, por exemplo, água destilada, solução salina fisiológica e solução de Ringer.

15 A solução ou suspensão não-aquosa inclui, por exemplo, propileno glicol, polietileno glicol, triglicerídeo de ácido graxo, óleo vegetal tal como óleo de oliva, álcoois como etanol, polisorbato e semelhantes. Tal composição pode conter adjuvantes tais como conservantes, agente umectante, emulsificante, dispersante, antioxidantes e semelhantes.

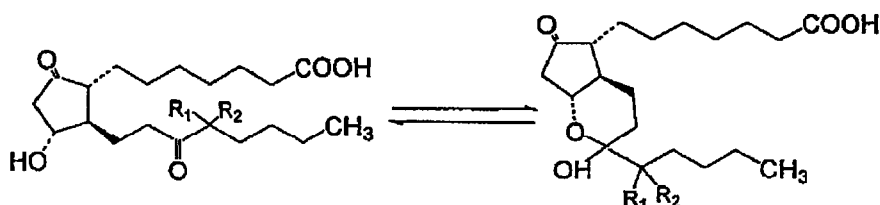
20 A presente invenção será ilustrada nos exemplos que se seguem, os quais são ilustrativos somente e não pretendidos limitar o escopo da presente invenção.

Correlação de estrutura monocíclica / bicíclica e atividade biológica

25 Para exemplificar o efeito de compostos bicíclicos halogenados com átomos de halogênio na posição C-16 na composição da presente invenção, os seguintes Exemplos foram preparados e testados.

Exemplo 1

30 A atividade biológica de composições devido às razões de estruturas monocíclica / bicíclica quando Z de fórmula genérica (I) é um átomo de oxigênio, e uma cetona está presente na posição C-9 da presente invenção pode ser vista a partir dos exemplos que se seguem. O número de átomos de flúor na posição C-16 e a razão de estruturas monocíclica / bicíclica são mostrados na Tabela 1.



Testes de "enteropooling" e diarreia foram conduzidos. Os resultados são mostrados na Tabela 1. A dose que eleva o teor intra-intestinal por 50% foi referida como ED₅₀.

Tabela 1

	Exemplo A	Exemplo B	Exemplo Comparativo A
Número de átomo de F na posição C-16	2	1	0
Razão de estrutura monocíclica / bicíclica*	4:96	1:1	Nenhum sinal derivado de estrutura bicíclica foi detectado
Atividade de "enteropooling". ED ₅₀	0,6µg/kg	2µg/kg	320µg/kg
Diarreia em camundongo	+ : em 3mg/kg (PO ¹) + : em 0,3mg/kg (SC ²)	+/- : em 0,3 mg/kg (SC)	- : em 10mg/kg (PO) - : em 1 mg/kg (SC)

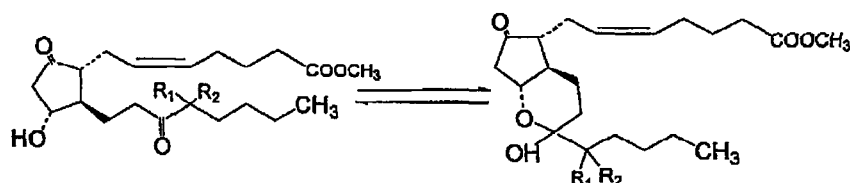
5 * determinada por medição RMN em solução de CDCl₃.

¹ PO é através da boca (administração oral)

² SC é administração subcutânea

Exemplo 2

10 A atividade biológica da composição devido às razões de estruturas monocíclicas /bicíclicas quando Z na Fórmula (I) é um oxigênio, uma cetona está presente na posição C-9, e há uma ligação dupla entre os carbonos-5,6 é mostrada abaixo.



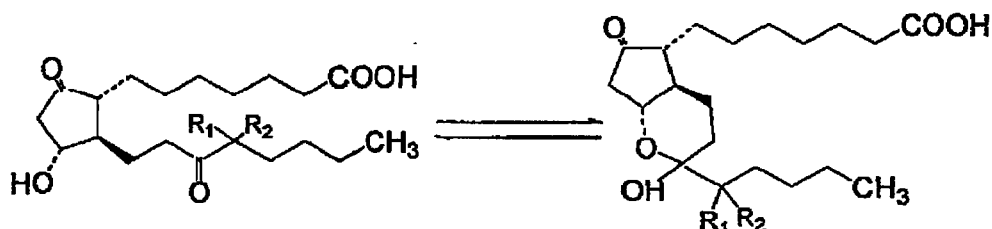
Testes de enteropooling e diarreia foram conduzidos. Os resultados são mostrados abaixo na Tabela 2. A dose que eleva o conteúdo intraintestinal por 50% foi referida como ED₅₀.

Tabela 2

	Exemplo A	Exemplo B	Exemplo Comparativo A
Número de átomo de F na posição C-16	2	1	0
Razão de estrutura monocíclica / bicíclica*	4:96	1:1	Nenhum sinal derivado de estrutura bicíclica foi detectado
Atividade de enteropooling. ED ₅₀	0,6ug/kg	2ug/kg	320ug/kg
Diarreia em camundongo	+ : em 3mg/kg (PO ¹) + : em 0,3mg/kg (Sc ²)	+/- : em 0,3 mg/kg (SC)	- : em 10mg/kg (PO) - : em 1 mg/kg (SC)

5 Efeito da presente invenção dissolvida em triglicerídeo de ácido graxo de cadeia média sobre movimento de intestinos após administração oral simples a voluntários machos saudáveis

3 a 9 voluntários machos saudáveis foram tratados com uma composição contendo as seguintes estruturas monocíclica / bicíclica (em CDCl₃) em uma
10 razão de 4:96.



A substância teste (R₁ e R₂ são átomos de F) foi dissolvida em Panacet 800 (triglicerídeo de ácido graxo de cadeia média fabricado por Nippon Oil & Fat Co., Ltd., Amagasaki, Japan) e enchida em uma cápsula (cada cápsula contém 200 L da mistura). Cada sujeito recebeu uma cápsula
15 com 100ml de água.

A Tabela 3 mostra o número de sujeitos que experimentaram fezes soltas ou diarreia.

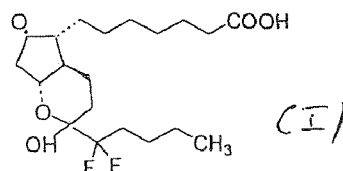
Tabela 3

Dose	Número de sujeitos	
	Normal	Soltas ou diarreia
5 µg	1 / 3	2 / 3
10 µg	5 / 7	2 / 7
20 µg	1 / 3	2 / 3
30 µg	2 / 9	7 / 9

- Embora a invenção tenha sido descrita em detalhes e com referência a suas específicas realizações, será aparente para aqueles versados na técnica que várias mudanças e modificações podem ser feitas ali sem se fugir de seu espírito e escopo.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto bicíclico que apresenta a fórmula (I) ou um sal do mesmo:



5 caracterizado pelo fato de que é na fabricação de uma composição para o alívio ou prevenção de constipação em um paciente humano constipado e para limpeza de intestinos.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a composição compreende ainda um triglicerídeo de um ácido graxo saturado ou insaturado tendo 6 a 14 átomos de carbono.

3. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o triglicerídeo de ácido graxo está presente em uma quantidade de 1 a 1 000 000 partes em peso baseado em uma parte em peso do composto bicíclico de fórmula (I).

15 4. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o triglicerídeo de ácido graxo está presente em uma quantidade de 5 a 500 000 partes em peso baseado em uma parte em peso do composto bicíclico de fórmula (I).

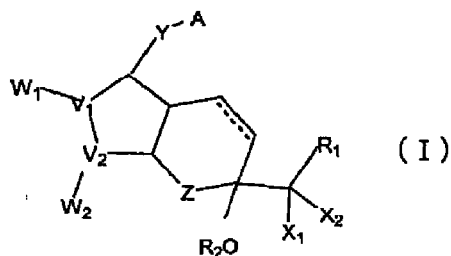
20 5. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o triglicerídeo de ácido graxo está presente em uma quantidade de 10 a 200 000 partes em peso baseado em uma parte em peso do composto bicíclico de fórmula (I).

25 6. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o triglicerídeo de ácido graxo de cadeia média é triglicerídeo de ácido caprílico e/ou triglicerídeo de ácido cáprico.

RESUMO

Patente de Invenção: **"USO DE COMPOSTO BICÍCLICO NA FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA ALÍVIO OU PREVENÇÃO DE CONSTIPAÇÃO EM UM PACIENTE HUMANO CONSTIPADO E LIMPEZA DE**
5 **INTESTINOS"**.

Um objeto da presente invenção é prover uma composição anti-constipação contendo um composto bicíclico halogenado como um ingrediente ativo em uma razão de estrutura bicíclica / monocíclica de pelo menos 1:1. O composto bicíclico halogenado é representado pela Fórmula (I):



10 onde X_1 e X_2 são preferivelmente ambos átomos de flúor. A composição pode ser usada para tratar constipação sem substantivos efeitos colaterais, tal como dor de estômago.