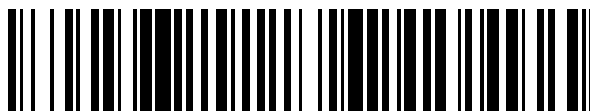


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 683**

51 Int. Cl.:

**C07C 69/76** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2002 E 02776011 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 1448509**

54 Título: **Método de preparación de ácidos fenoil-alcanoicos y sales de los mismos mediante un producto intermedio de dicarboxilato**

30 Prioridad:

**26.09.2001 US 325657 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**11.04.2013**

73 Titular/es:

**EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)  
240 CEDAR KNOLLS ROAD  
CEDAR KNOLLS, NEW JERSEY 07927, US**

72 Inventor/es:

**BERNADINO, JOSEPH, N.**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

**ES 2 400 683 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Método de preparación de ácidos fenoxi-alcanoicos y sales de los mismos mediante un producto intermedio de dicarboxilato

- 5 La presente invención se refiere a un método de preparación de un ácido fenoxi-alcanoico o una sal del mismo a partir de un compuesto que contiene fenoxilo mediante un producto intermedio de dicarboxilato. Los ácidos fenoxi-alcanoicos y las sales de los mismos preparados mediante este método son adecuados para su uso en composiciones para suministrar agentes activos por vía oral u otras vías de administración a animales.

La publicación internacional n.º WO 01/32596 da a conocer ácidos fenoxi-alcanoicos, alquenoicos y alquinoicos y sales de los mismos para el suministro de agentes activos y métodos para preparar los mismos.

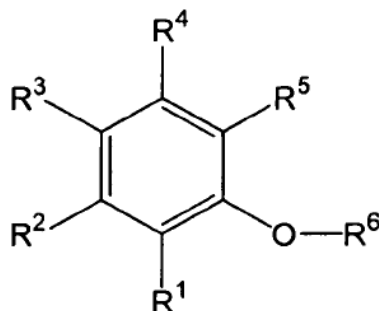
- 10 Métodos alternativos de producción de ácidos fenoxi-alcanoicos y sales de los mismos serían útiles, especialmente cuando las materias primas son caras, los rendimientos son bajos y las condiciones de reacción son difíciles.

Por tanto, existe la necesidad de métodos más sencillos y menos caros de preparación de ácidos fenoxi-alcanoicos y sales de los mismos.

- 15 La presente invención se refiere a un método de preparación de un compuesto que contiene fenoxilo alquilado a partir de un compuesto que contiene fenoxilo, comprendiendo el método las etapas de (a) alquilar el compuesto que contiene fenoxilo con un agente alquilante de dicarboxilato en presencia de base para formar un compuesto que contiene fenoxilo dicarboxilado y (b) descarboxilar el compuesto que contiene fenoxilo dicarboxilado para formar el compuesto que contiene fenoxilo alquilado,

en el que

- 20 (i) el compuesto que contiene fenoxilo tiene la fórmula



en la que

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente H, -OH, halógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alquenoilo  $C_2-C_4$ , alcoxilo  $C_1-C_4$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^9R^{10}$  o  $-N^+R^9R^{10}R^{13}(R^{14})$ ;

- 25  $R^5$  es H, -OH,  $-NO_2$ , halógeno,  $-CF_3$ ,  $-R^{15}R^{16}$ ,  $-N^+R^{15}R^{16}R^{17}(R^{18})$ , amida, alcoxilo  $C_1-C_{12}$ , alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquenoilo  $C_2-C_{12}$ , carbamato, carbonato, urea o  $-C(O)R^{19}$ ;

$R^6$  es un grupo saliente;

$R^9$ ,  $R^{10}$  y  $R^{13}$  son independientemente H o alquilo  $C_1-C_{10}$ ;

$R^{12}$  es H, alquilo  $C_1-C_4$ , alquenoilo  $C_2-C_4$  o  $-NH_2$ ;

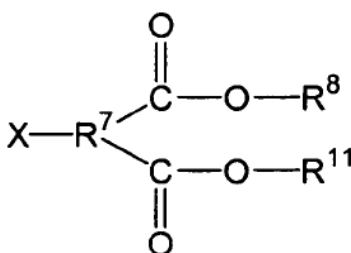
- 30  $R^{14}$  y  $R^{18}$  son independientemente un haluro, hidróxido, sulfato, tetrafluoroborato o fosfato;

$R^{15}$ ,  $R^{16}$  y  $R^{17}$  son independientemente H, alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquilo  $C_1-C_{10}$  sustituido con  $-COOH$ , alquenoilo  $C_2-C_{12}$ , alquenoilo  $C_2-C_{12}$  sustituido con  $-COOH$ ,  $-C(O)R^{20}$ ;

$R^{19}$  es -H, alquilo  $C_1-C_6$  o alquenoilo  $C_2-C_{12}$ ; y

$R^{20}$  es -OH, alquilo  $C_1-C_{10}$  o alquenoilo  $C_2-C_{12}$ .

- 35 (ii) el agente alquilante de dicarboxilato tiene la fórmula



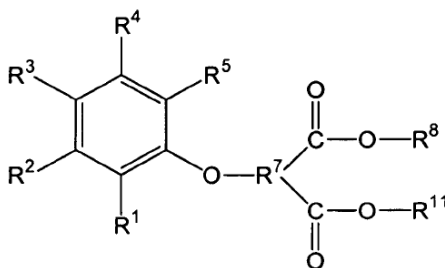
en la que

R<sup>7</sup> es un alquileo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>;

R<sup>8</sup> y R<sup>11</sup> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

5 X es un grupo saliente adecuado; y

(iii) el compuesto que contiene fenoxilo dicarboxilado tiene la fórmula:



en la que R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>11</sup> son tal como se definieron anteriormente.

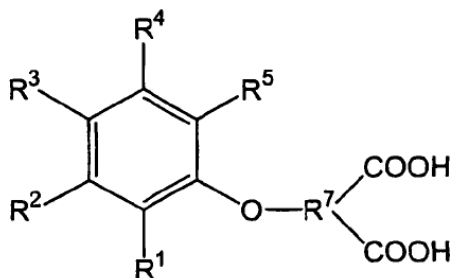
Se exponen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

10 Según otra realización, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, metoxilo y etoxilo. Según aún otra realización, R<sup>7</sup> es un alquileo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> y, más preferiblemente, es un alquileo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> lineal.

15 El producto intermedio dicarboxilado puede prepararse alquilando un compuesto que contiene fenoxilo con un agente alquilante de dicarboxilato. En una realización, se prepara el ácido fenoxi-alcanoico hidrolizando el producto intermedio dicarboxilado. En otra realización, se prepara el ácido fenoxi-alcanoico descarboxilando el producto intermedio dicarboxilado. Opcionalmente, el producto intermedio dicarboxilado puede hidrolizarse antes o después de descarboxilarse. Preferiblemente, el producto intermedio dicarboxilado se hidroliza antes de someterse a descarboxilación. Los ácidos fenoxi-alcanoicos y sales de los mismos preparados mediante este método son adecuados para su uso en composiciones para suministrar agentes activos por vía oral u otras vías de administración a animales.

20 Muchos de los agentes alquilantes dados a conocer en la técnica anterior, tales como 8-bromooctanoato de etilo tal como se da a conocer en la publicación internacional n.º WO 01/32596, se preparan a partir de los agentes alquilantes de dicarboxilato de la presente invención. A menudo, el procedimiento para convertir los compuestos de dicarboxilato en los agentes alquilantes de la técnica anterior es caro y lleva mucho tiempo. Por ejemplo, se prepara 8-bromooctanoato de etilo a partir de éster dietílico del ácido 2-(6-bromohexil)malónico mediante un procedimiento  
25 de múltiples etapas que incluye una etapa de destilación cara. El procedimiento de la presente invención reduce el número de etapas de síntesis necesarias para preparar salicilamidas alquiladas y, por tanto, reduce su tiempo y coste de fabricación.

Los presentes inventores también han descubierto que los compuestos dicarboxílicos que tienen la fórmula



5 y las sales de los mismos, en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^7$  se definen como anteriormente, facilitan el suministro de los agentes activos. Según una realización preferida,  $R^7$  es  $-(CH_2)_n-$ , en el que  $n$  es de 4 a 10 y más preferiblemente de 7 a 9. Los términos “agentes de suministro” y “compuestos de agente de suministro” tal como se usan en el presente documento se refieren a los compuestos dicarboxílicos dados a conocer en la memoria descriptiva y a ácidos fenoxi-alcanoicos y sales de los mismos preparados mediante el método de la presente invención.

10 También se da a conocer una composición que comprende al menos uno de los compuestos de agente de suministro y al menos un agente activo. Estas composiciones suministran agentes activos a sistemas biológicos con biodisponibilidad aumentada o mejorada del agente activo en comparación con la administración del agente activo sin el compuesto de agente de suministro.

También se dan a conocer formas unitarias de dosificación que comprenden las composiciones. La unidad de dosificación puede estar en forma de un líquido o un sólido, tal como un comprimido, una cápsula o una partícula, incluyendo un polvo o sobre.

15 La presente memoria descriptiva también da a conocer un método para administrar un agente activo un animal que necesita el agente activo, administrando una composición que comprende al menos uno de los compuestos de agente de suministro y el agente activo al animal. Las vías de administración preferidas incluyen las vías oral, intracolónica y pulmonar.

La presente memoria descriptiva también da a conocer un método de tratamiento de una enfermedad o para lograr un efecto fisiológico deseado en un animal administrando la composición de la presente invención.

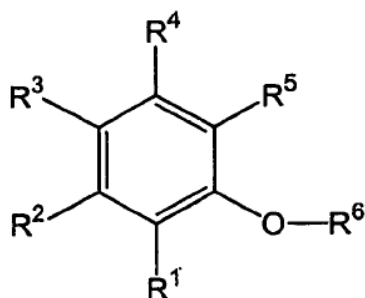
20 La presente memoria descriptiva también da a conocer un método de preparación de una composición de la presente invención mezclando al menos un compuesto de agente de suministro y al menos un agente activo.

Los términos “alquilo”, “alquenilo” y “alquinilo” (y también “alquilenilo”, “alquenilenilo” y “alquinilenilo”) tal como se usan en el presente documento incluyen sustituyentes alquilo, alquenilo y alquinilo lineales y ramificados, respectivamente.

25 El término “sustituido” tal como se usa en el presente documento se refiere a compuestos sustituidos con uno o más de alquilo  $C_1-C_4$ , alquenilo  $C_2-C_4$  y alquinilo  $C_2-C_4$ .

El término “fenoxilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un resto que contiene un grupo fenilo unido a un átomo de oxígeno. El grupo fenilo puede estar sustituido o no sustituido.

30 Preferiblemente, el átomo de oxígeno del grupo fenoxilo del compuesto que contiene fenoxilo se une a un grupo saliente. Los compuestos que contienen fenoxilo adecuados incluyen compuestos que tienen la fórmula



en la que

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se definen como anteriormente; y

R<sup>6</sup> es un grupo saliente (por ejemplo, H).

Un ejemplo de un compuesto que contiene fenoxilo adecuado es 1,4-dihidroxibenceno.

#### Alquilación

5 El compuesto que contiene fenoxilo se alquila con un agente alquilante de dicarboxilato para formar el producto intermedio dicarboxilado tal como se define en la reivindicación 1.

Los grupos salientes adecuados incluyen halógenos y alcoholes. Dos grupos salientes preferidos son cloro y bromo. Preferiblemente, R<sup>8</sup> y R<sup>11</sup> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Preferiblemente, R<sup>8</sup> y R<sup>11</sup> son iguales. R<sup>7</sup> es alquileo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> y preferiblemente alquileo C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>.

10 Los ejemplos de agentes alquilantes de dicarboxilato incluyen éster dietílico del ácido 2-(6-bromohexil)malónico y éster dietílico del ácido 2-(8-bromooctil)malónico, que están disponibles de Allied Signal, Inc. de Morristown, NJ.

15 Muchos de los agentes alquilantes dados a conocer en la técnica anterior, tales como 8-bromooctanoato de etilo tal como se da a conocer en la publicación internacional n.º WO 01/32596, se preparan a partir de los agentes alquilantes de dicarboxilato dados a conocer en la presente invención. A menudo, el procedimiento para convertir los compuestos de dicarboxilato en los agentes alquilantes de la técnica anterior es caro y lleva mucho tiempo. Por ejemplo, se prepara 8-bromooctanoato de etilo a partir de éster dietílico del ácido 2-(6-bromohexil)malónico mediante un procedimiento de múltiples etapas que incluye una etapa de destilación cara. El procedimiento de la presente invención reduce el número de etapas de síntesis necesarias para preparar salicilamidas alquiladas y, por tanto, reduce su tiempo y coste de fabricación.

20 La reacción entre el agente alquilante de dicarboxilato y el compuesto que contiene fenoxilo se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un ligero exceso molar de compuesto que contiene fenoxilo con respecto a agente alquilante de dicarboxilato. Generalmente, la razón molar de compuesto que contiene fenoxilo con respecto a agente alquilante de dicarboxilato oscila entre 1:1 y 1:0,5, preferiblemente entre 1:0,99 y 1:0,8, y lo más preferiblemente es de 1:0,95.

25 La reacción de alquilación se realiza preferiblemente en presencia de una base adecuada, tal como piridina, picolina, tetrametilguanidina, trietilamina, diisopropiletilamina, bicarbonato de sodio o potasio, carbonato de sodio o potasio, o cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Según una realización preferida, la base es carbonato de sodio. Generalmente, la reacción se realiza en presencia de un ligero exceso molar de base con respecto al compuesto que contiene fenoxilo.

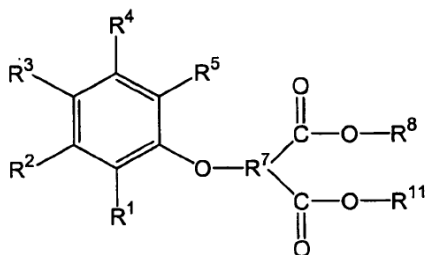
30 La reacción puede llevarse a cabo en disolventes incluyendo dimetilacetamida (DMAC); dimetilformamida (DMF); cetonas, tales como acetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona; y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Preferiblemente, el disolvente es no acuoso.

35 La reacción de alquilación se realiza generalmente a una temperatura de desde 40 hasta 80°C. La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura de desde 60 hasta 80°C y lo más preferiblemente a 70°C. La reacción se realiza normalmente a de presión atmosférica a vacío total y preferiblemente a de 74,5 a 81,3 kPa (de 22 a 24" Hg) de vacío.

La mezcla de reacción antes y durante la reacción contiene preferiblemente menos del 5%, más preferiblemente menos del 3% y lo más preferiblemente menos del 1% en peso de agua, basado en el 100% de peso total de la mezcla de reacción.

40 La reacción se realiza generalmente durante un tiempo suficiente para garantizar la reacción completa del agente alquilante. La duración de la reacción puede variar dependiendo de los materiales de partida. Generalmente, se permite que la reacción se desarrolle durante un tiempo suficiente de modo que se haya consumido al menos el 90% y preferiblemente al menos el 99% del reactivo limitante, es decir, el agente alquilante de dicarboxilato, pero se detiene antes de que se acumule producto de reacción secundario significativo. Esto reduce o elimina la necesidad de purificación del producto final. Según una realización, la reacción se realiza durante desde 2 hasta 18 horas, más  
45 preferiblemente desde 3 hasta 5 horas y lo más preferiblemente durante aproximadamente 4 horas.

El producto intermedio dicarboxilado tiene la fórmula



en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^{11}$  se definen como anteriormente.

Entonces el producto intermedio dicarboxilado, opcionalmente, se hidroliza y descarboxila para producir el ácido fenoxi-alcanoico o la sal del mismo. La etapa de hidrólisis puede realizarse antes o después de la descarboxilación. Según una realización preferida, la descarboxilación se realiza tras hidrólisis. Normalmente, este procedimiento supone la eliminación de uno de los restos carboxilato. Opcionalmente, el resto o restos carboxilato del compuesto que contiene fenoxilo alquilado pueden hidrolizarse para formar un resto ácido carboxílico o restos ácido carboxílico o sal de carboxilato. Uno de los grupos carboxilato puede eliminarse y el grupo carboxilato restante puede hidrolizarse mediante hidrólisis ácida, básica y/o neutra tal como se conoce en la técnica. La hidrólisis neutra puede realizarse, por ejemplo, con agua sobrecalentada a una temperatura de desde 100 hasta 250°C.

#### Descarboxilación

La etapa de descarboxilación se realiza o bien antes o bien después de la etapa de hidrólisis opcional. Preferiblemente, la descarboxilación se realiza después de las etapas de desprotección y desactivación y la etapa de hidrólisis opcional.

La etapa de descarboxilación elimina uno de los restos carboxilato del producto intermedio dicarboxilado (es decir, uno de los grupos carboxilo en el extremo de la cadena  $R^7$ ). La descarboxilación puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como hidrólisis ácida. La hidrólisis ácida puede realizarse, por ejemplo, con ácido clorhídrico acuoso o ácido trifluoroacético acuoso. Por ejemplo, la hidrólisis ácida puede realizarse con ácido clorhídrico acuoso en acetona a una temperatura de desde 25 hasta 65°C. Según una realización, la hidrólisis ácida se realiza a un pH de 3,5 a 4,5 y preferiblemente a aproximadamente 4. Con el fin de controlar la formación de espuma debida a la liberación de dióxido de carbono, la reacción puede realizarse en presencia de acetona.

La descarboxilación también puede realizarse calentando el producto intermedio dicarboxilado en un disolvente orgánico de alto punto de ebullición, tal como xilenos, tolueno, heptano, dimetilacetamida (DMA o DMAC), dimetilformamida (DMF), metilsulfóxido, isoparafinas (por ejemplo, isopar-G, isopar-H, isopar-L e isopar-K disponibles de Exxon Chemicals de Houston, TX), y cualquier combinación de los anteriores. El disolvente orgánico tiene preferiblemente un punto de ebullición de al menos 110°C y más preferiblemente de al menos 140°C. Según una realización, la reacción de descarboxilación se realiza preferiblemente a una temperatura que oscila entre 120 y 160°C, más preferiblemente entre 140 y 160°C y lo más preferiblemente entre 145 y 165°C. La temperatura a la que se realiza la reacción debe ser suficiente para eliminar uno de los grupos carboxilato en el extremo de la cadena  $R^7$ .

Preferiblemente, se elimina cualquier cantidad de agua en la mezcla de reacción antes del calentamiento. Puede eliminarse agua de una mezcla de reacción que contiene el ácido libre del producto intermedio dicarboxilado (que se forma si el producto intermedio dicarboxilado se hidroliza tal como se describió en la sección "Hidrólisis" anteriormente) tal como sigue. Se mezcla el ácido libre con un disolvente orgánico en el que es soluble, tal como xilenos. Entonces se extrae la fase acuosa, que en este caso es la fase inferior, dejando el ácido libre en los xilenos. Entonces puede calentarse la mezcla de reacción para descarboxilar el ácido libre del producto intermedio dicarboxilado.

La mezcla de reacción antes y durante la reacción de descarboxilación contiene preferiblemente menos del 5%, más preferiblemente menos del 3%, y lo más preferiblemente menos del 1% en peso de agua, basado en el 100% de peso total de la mezcla de reacción.

La etapa de descarboxilación también puede realizarse pura (es decir, sin un disolvente) calentando el producto intermedio dicarboxilado (o ácido libre del mismo) hasta una temperatura que oscila entre 140 y 200°C.

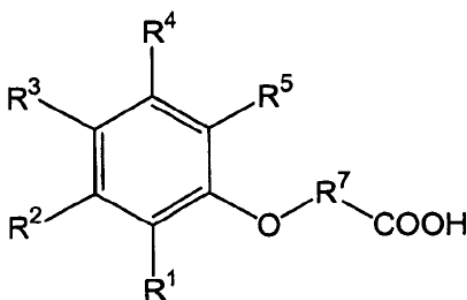
Las etapas de hidrólisis y descarboxilación pueden realizarse a una temperatura de desde 20 hasta 200°C.

Los disolventes adecuados para el compuesto que contiene fenoxilo alquilado en las etapas de descarboxilación e hidrólisis incluyen disolventes orgánicos, tales como etanol, dimetilacetamida (DMAC), dimetilformamida (DMF), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona), y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

Pueden formarse sales del compuesto que contiene fenoxilo alquilado mediante cualquier método conocido en la

técnica. Por ejemplo, la forma de ácido del compuesto que contiene fenoxilo alquilado, es decir, en la que el compuesto que contiene fenoxilo alquilado tiene un resto -COOH, puede convertirse en la correspondiente sal de sodio haciendo que reaccione con hidróxido de sodio. Las sales adecuadas incluyen sales orgánicas e inorgánicas, por ejemplo sales de metales alcalinos, tales como sodio, potasio y litio; sales de metales alcalinotérreos, tales como magnesio, calcio o bario; sales de amonio; aminoácidos básicos, tales como lisina o arginina; y aminas orgánicas, tales como dimetilamina o piridina. Las sales de sodio incluyen sales de sodio mono, divalentes y otras multivalentes. Una sal preferida es la sal de disodio. Las sales también pueden ser solvatos, incluyendo solvatos de etanol, e hidratos. El término "solvato" tal como se usa en el presente documento incluye un complejo molecular o iónico de moléculas o iones de un disolvente, tal como etanol, con iones o moléculas de los compuestos de la presente invención.

El presente método puede usarse para preparar ácidos fenoxi-alcanoicos y sales de los mismos que tienen la fórmula



en la que

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^7$  se definen como anteriormente.

Los compuestos que contienen fenoxilo alquilados de la presente invención pueden aislarse y/o purificarse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos que contienen fenoxilo alquilados pueden purificarse mediante recristalización o fraccionamiento sobre uno o más soportes cromatográficos. El fraccionamiento puede realizarse sobre soportes cromatográficos adecuados, tales como gel de sílice o alúmina, usando mezclas de disolventes tales como ácido acético/butanol/agua como fase móvil; soportes de columna de fase inversa usando mezclas de ácido trifluoroacético/acetonitrilo como fase móvil; y cromatografía de intercambio iónico usando agua como fase móvil. Los compuestos que contienen fenoxilo alquilados también pueden purificarse para eliminar impurezas, tales como sales inorgánicas, mediante extracción con un alcohol inferior, tal como metanol, butanol o isopropanol.

El método de la presente invención usa materiales de partida fácilmente disponibles y baratos y proporciona un método rentable para preparar y aislar compuestos que contienen fenoxilo alquilados. El método es sencillo de realizar y es susceptible de ampliarse a escala industrial para la producción comercial.

#### Sistemas de suministro de agente activo

##### Compuestos de agente de suministro de dicarboxilato

Los compuestos de agente de suministro de dicarboxilato de la presente invención incluyen los ácidos libres de los productos intermedios dicarboxilados (es decir, cuando  $R^8$  y  $R^{11}$  son hidrógeno) y sales de los mismos. Las sales adecuadas incluyen sales orgánicas e inorgánicas, por ejemplo sales de metales alcalinos, tales como sodio, potasio y litio; sales de metales alcalinotérreos, tales como magnesio, calcio o bario; sales de amonio; aminoácidos básicos, tales como lisina o arginina; y aminas orgánicas, tales como dimetilamina o piridina. Preferiblemente, las sales son sales de sodio. Las sales pueden ser sales mono o multivalentes, tales como sales de monosodio, sales de disodio, y sales de trisodio. Las sales también pueden ser solvatos, incluyendo solvatos de etanol, e hidratos.

Los compuestos de agente de suministro pueden estar en forma de amina libre o sales de la misma. Las sales adecuadas incluyen sales orgánicas e inorgánicas, por ejemplo sales de clorhidrato, acetato o citrato.

Las sales de los compuestos de agente de suministro pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse sales de sodio disolviendo el compuesto de agente de suministro en etanol y añadiendo hidróxido de sodio acuoso. Además, pueden usarse poliaminoácidos y péptidos que comprenden uno o más de estos compuestos. Un aminoácido es cualquier ácido carboxílico que tiene al menos un grupo amina libre e incluye aminoácidos que se producen de manera natural y sintéticos. Los poliaminoácidos o bien son péptidos (que son dos o más aminoácidos unidos mediante un enlace peptídico) o bien son dos o más aminoácidos unidos mediante un enlace formado por otros grupos que pueden unirse mediante, por ejemplo, una unión éster o una anhídrido. Los péptidos pueden variar en longitud desde dipéptidos con dos aminoácidos hasta polipéptidos con

varios cientos de aminoácidos. Pueden acilarse o sulfonarse uno o más de los aminoácidos o las unidades peptídicas.

#### Agentes activos

5 Los agentes activos adecuados para su uso con los presentes agentes de suministro incluyen agentes biológicamente activos y agentes químicamente activos, incluyendo pesticidas, agentes farmacológicos y agentes terapéuticos.

10 Por ejemplo, los agentes biológica o químicamente activos adecuados para su uso incluyen proteínas; polipéptidos; péptidos; hormonas; polisacáridos, y particularmente mezclas de mucopolisacáridos; hidratos de carbono; lípidos; moléculas orgánicas polares pequeñas (es decir, moléculas orgánicas polares que tienen un peso molecular de 500 Dalton o menos); otros compuestos orgánicos; y particularmente compuestos que no pasan por sí mismos (o que sólo pasa una fracción de la dosis administrada) a través de la mucosa gastrointestinal y/o son susceptibles de escisión química por ácidos y enzimas en el tracto gastrointestinal; o cualquier combinación de los mismos.

15 Los ejemplos adicionales incluyen lo siguiente, incluyendo fuentes sintéticas, naturales o recombinantes de los mismos : hormonas de crecimiento, incluyendo hormonas de crecimiento humanas (hGH), hormonas de crecimiento humanas recombinantes (rhGH), hormonas de crecimiento bovinas y hormonas de crecimiento porcinas; hormonas de liberación de la hormona de crecimiento; factor de liberación de la hormona de crecimiento, interferones, incluyendo  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , interleucina-1; interleucina-2; insulina, incluyendo porcina, bovina, humana y humana recombinante, que tiene opcionalmente contraiones incluyendo zinc, sodio, calcio y amonio; factor de crecimiento similar a insulina, incluyendo IGF-1; heparina, incluyendo heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de peso molecular muy bajo y heparina de peso molecular ultrabajo; calcitonina, incluyendo de salmón, de anguila, porcina y humana; eritropoyetina; factor natriurético auricular; antígenos; anticuerpos monoclonales; somatostatina; inhibidores de proteasas; adrenocorticotropina, hormona de liberación de gonadotropina; oxitocina; hormona de liberación de la hormona leutinizante; hormona estimulante del folículo; glucocerebrosidasa; trombopoyetina; filgrastim; prostaglandinas; ciclosporina; vasopresina; cromolín sódico (cromoglicato de sodio o de disodio); vancomicina; deferoxamina (DFO); bisfosfonatos, incluyendo alendronato, tiludronato, etidronato, clodronato, pamidronato, olpadronato e incadronato; hormona paratiroidea (PTH), incluyendo sus fragmentos; antimicrobianos, incluyendo agentes antibióticos, antibacterianos y antifúngicos; vitaminas; análogos, fragmentos, miméticos, o derivados modificados con polietilenglicol (PEG) de estos compuestos; o cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos de antibióticos incluyen antibióticos que actúan sobre bacterias gram-positivas, bactericidas, lipopeptídicos y peptídicos cíclicos, tales como daptomicina y análogos de los mismos. Un agente activo preferido es calcitonina y más preferiblemente calcitonina de salmón.

20 La composición dada a conocer en la presente memoria descriptiva comprende uno o más compuestos de agente de suministro dados a conocer en la presente memoria descriptiva, y uno o más agentes activos. En una realización, uno o más de los compuestos de agente de suministro, o sales de estos compuestos, o poliaminoácidos o péptidos de los cuales estos compuestos o sales forman una o más de las unidades de los mismos, pueden usarse como agente de suministro mezclándolos con el agente activo antes de la administración para formar una composición de administración.

25 Las composiciones de administración pueden estar en forma de un líquido. El medio de disolución puede ser agua (por ejemplo, para calcitonina de salmón, hormona paratiroidea y eritropoyetina), propilenglicol acuoso al 25% (por ejemplo, para heparina) y tampón fosfato (por ejemplo, para rhGH). Otros vehículos de dosificación incluyen polietilenglicol. Pueden prepararse disoluciones de dosificación mezclando una disolución del compuesto de agente de suministro con una disolución del agente activo, justo antes de la administración. Alternativamente, puede mezclarse una disolución del compuesto de agente de suministro (o agente activo) con la forma sólida del agente activo (o compuesto de agente de suministro). El compuesto de agente de suministro y el agente activo también pueden mezclarse como polvos secos. El compuesto de agente de suministro y el agente activo también pueden mezclarse durante el proceso de fabricación.

Las disoluciones de dosificación pueden contener opcionalmente aditivos tales como sales de tampón fosfato, ácido cítrico, glicoles u otros agentes de dispersión. Pueden incorporarse aditivos estabilizantes en la disolución, preferiblemente a una concentración que oscila entre aproximadamente el 0,1 y el 20% (p/v).

30 Las composiciones de administración pueden estar alternativamente en forma de un sólido, tal como un comprimido, una cápsula o una partícula, tal como un polvo o sobre. Pueden prepararse formas de dosificación sólidas mezclando la forma sólida del compuesto con la forma sólida del agente activo. Alternativamente, puede obtenerse un sólido a partir de una disolución de compuesto y agente activo mediante métodos conocidos en la técnica, tales como secado por congelación (liofilización), precipitación, cristalización y dispersión sólida.

35 Las composiciones de administración dadas a conocer en la presente memoria descriptiva también pueden incluir uno o más inhibidores enzimáticos. Tales inhibidores enzimáticos incluyen compuestos tales como actinonina o epiactinonina y derivados de los mismos. Otros inhibidores enzimáticos incluyen aprotinina (Trasylyl) e inhibidor de Bowman-Birk.



- 5 La cantidad de agente activo usada en una composición de administración dada a conocer en la presente memoria descriptiva es una cantidad eficaz para lograr el fin del agente activo particular para la indicación objetivo. La cantidad de agente activo en las composiciones es normalmente una cantidad farmacológica, biológica, terapéutica o químicamente eficaz. Sin embargo, la cantidad puede ser menor que esa cantidad cuando la composición se usa en una forma unitaria de dosificación debido a que la forma unitaria de dosificación puede contener una pluralidad de composiciones de compuesto de agente de suministro/agente activo o puede contener una cantidad farmacológica, biológica, terapéutica o químicamente eficaz dividida. Entonces la cantidad eficaz total puede administrarse en unidades acumulativas que contienen, en total, una cantidad eficaz del agente activo.
- 10 Puede determinarse la cantidad total de agente activo que va a usarse mediante métodos que conocen los expertos en la técnica. Sin embargo, debido a que las composiciones dadas a conocer en la memoria descriptiva pueden suministrar agentes activos de manera más eficiente que las composiciones que contienen el agente activo solo, pueden administrarse cantidades de agentes biológica o químicamente activos menores que las usadas en formas unitarias de dosificación o sistemas de suministro anteriores al sujeto, mientras que todavía se logran los mismos efectos terapéuticos y/o niveles en sangre.
- 15 Los compuestos de agente de suministro dados a conocer en este momento facilitan el suministro de agentes biológica y químicamente activos, particularmente en sistemas orales, intranasales, sublinguales, intraduodenales, subcutáneos, bucales, intracolónicos, rectales, vaginales, mucosos, pulmonares, transdérmicos, intradérmicos, parenterales, intravenosos, intramusculares y oculares, así como atraviesan la barrera hematoencefálica.
- 20 Las formas unitarias de dosificación también pueden incluir uno cualquiera o una combinación de excipientes, diluyentes, disgregantes, lubricantes, plastificantes, colorantes, aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, azúcares, edulcorantes, sales y vehículos de dosificación, incluyendo agua, 1,2-propanodiol, etanol, aceite de oliva, y cualquier combinación de los mismos.
- 25 Las composiciones y los compuestos de agente de suministro dados a conocer en la memoria descriptiva objeto son útiles para administrar agentes biológica o químicamente activos a cualquier animal, incluyendo aves tales como gallinas; mamíferos, tales como roedores, vacas, cerdos, perros, gatos, primates y particularmente seres humanos; e insectos.
- 30 El sistema es particularmente ventajoso para suministrar agentes biológica o químicamente activos que de otro modo se destruirían o se volverían menos eficaces por las condiciones con que se encuentran antes de que el agente activo alcance su zona diana (es decir, la zona en la que va a liberarse el agente activo de la composición de suministro) y dentro del cuerpo del animal al que se administran. Particularmente, los compuestos y las composiciones dados a conocer en la presente memoria descriptiva son útiles en la administración por vía oral de agentes activos, especialmente aquéllos que no pueden suministrarse comúnmente por vía oral o aquéllos para los que se desea un suministro mejorado.
- 35 Las composiciones que comprenden los compuestos de agente de suministro y agentes activos tienen utilidad en el suministro de agentes activos a sistemas biológicos y con biodisponibilidad aumentada o mejorada del agente activo en comparación con la administración del agente activo sin el agente de suministro. El suministro puede mejorarse suministrándose más agente activo a lo largo de un periodo de tiempo, o suministrándose el agente activo en un periodo de tiempo particular (tal como para efectuar un suministro más rápido o retardado) o suministrándose el agente activo en un tiempo específico, o a lo largo de un periodo de tiempo (tal como un suministro sostenido).
- 40 La presente memoria descriptiva también da a conocer un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o para lograr un efecto fisiológico deseado, tal como los enumerados en la tabla a continuación, en un animal administrando la composición dada a conocer en la presente invención. Pueden encontrarse indicaciones específicas para agentes activos en Physicians' Desk Reference (54<sup>a</sup> ed., 2000, Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ). Los agentes activos en la tabla a continuación incluyen sus análogos, fragmentos, miméticos y derivados modificados con polietilenglicol.
- 45

Agente activo	Enfermedad y efecto fisiológico
Hormonas de crecimiento	Trastornos del crecimiento
Interferones, incluyendo $\alpha$ , $\beta$ y $\gamma$ .	Infección viral, incluyendo cáncer crónico y esclerosis múltiple
Interleucina-1; interleucina-2.	Infección viral; cáncer

ES 2 400 683 T3

Insulina; factor de crecimiento similar a insulina IGF-1.	Diabetes
Heparina	Trombosis; prevención de la coagulación sanguínea
Calcitonina	Osteoporosis; enfermedades del hueso
Eritropoyetina	Anemia
Factor natriurético auricular	Vasodilatación
Antígenos	Infección
Anticuerpos monoclonales	Para prevenir el rechazo de injertos; cáncer
Somatostatina	Úlcera sangrante; gastritis erosiva
Inhibidores de proteasas	SIDA
Adrenocorticotropina	Colesterol elevado (para disminuir el colesterol)
Hormona de liberación de gonadotropina	Disfunción ovulatoria (para estimular la ovulación)
Oxitocina	Disfunción en el parto (para estimular las contracciones)
Hormona de liberación de la hormona leutinizante, hormona estimulante del foliculo	Regula la función reproductora
Glucocerebrosidasa	Enfermedad de Gaucher (para metabolizar lipoproteína)
Trombopoyetina	Trombocitopenia
Filgrastim	Reduce la infección en pacientes sometidos a quimioterapia
Prostaglandinas	Hipertensión
Ciclosporina	Rechazo de trasplantes
Vasopresina	Enuresis nocturna; antidiurético
Cromolín sódico; vancomicina	Asma; alergias
Deferoxamina (DFO)	Sobrecarga de hierro
Hormona paratiroidea (PTH), incluyendo sus fragmentos	Osteoporosis; enfermedades del hueso
Antimicrobianos	Infección incluyendo infección por bacterias gram-positivas
Vitaminas	Avitaminosis
Bisfosfonatos	Osteoporosis; enfermedad de Paget; Inhibe los osteoclastos

Por ejemplo, la presente memoria descriptiva da a conocer un método para tratar a un paciente que padece, o es susceptible de padecer, diabetes administrando insulina y al menos uno de los compuestos de agente de suministro de la presente memoria descriptiva.

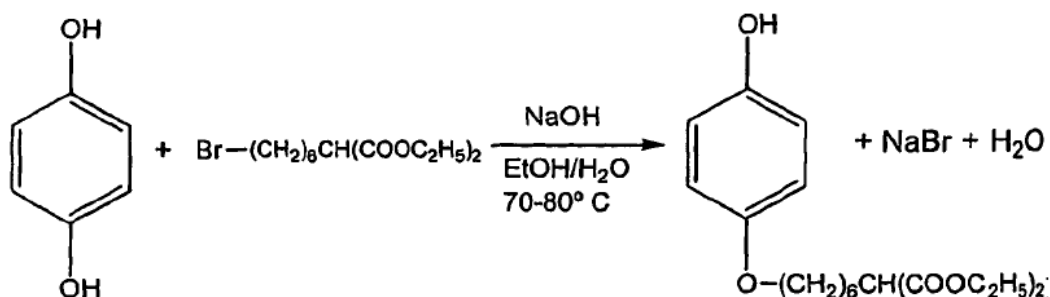
5 Tras la administración, el agente activo presente en la composición o la forma unitaria de dosificación se absorbe en la circulación. La biodisponibilidad del agente se evalúa fácilmente midiendo una actividad farmacológica conocida en la sangre, por ejemplo, un aumento en el tiempo de coagulación sanguínea provocado por heparina, o una disminución en los niveles de calcio circulante provocada por calcitonina. Alternativamente, pueden medirse directamente los niveles circulantes del propio agente activo.

10 Ahora se ilustrará la invención en el siguiente ejemplo. Todos los porcentajes son en peso a menos que se indique lo contrario.

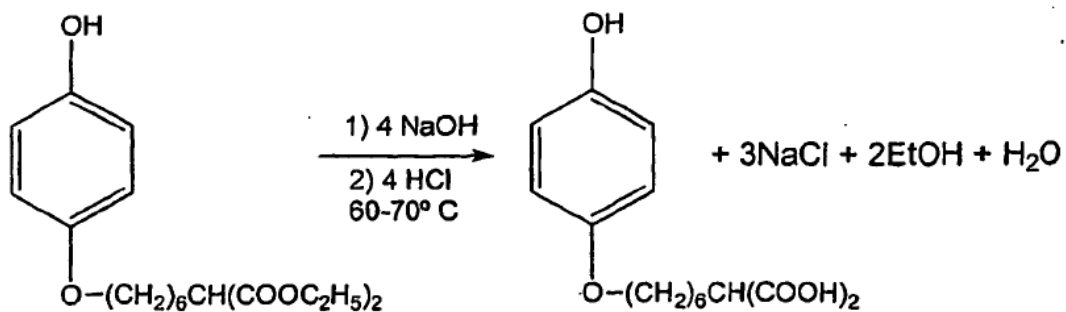
Ejemplo 1

Puede prepararse una sal de disodio de un compuesto de ácido fenoxi-carboxílico mediante el procedimiento mostrado en el diagrama de flujo a continuación.

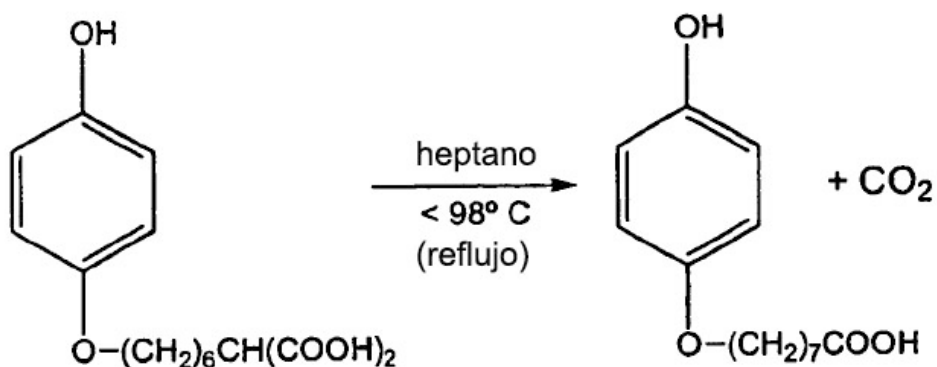
Alquilación



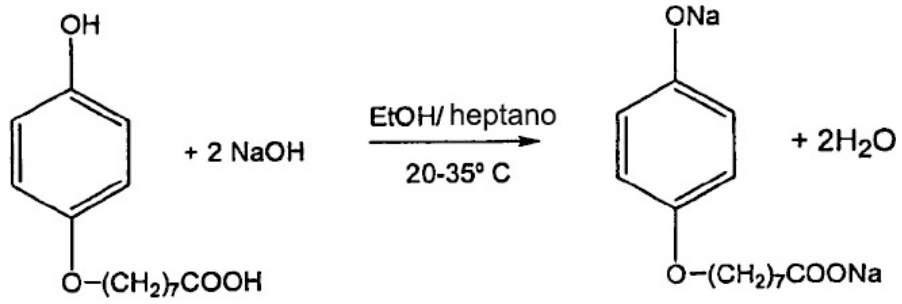
Hidrólisis



Descarboxilación



Formación de sal de disodio



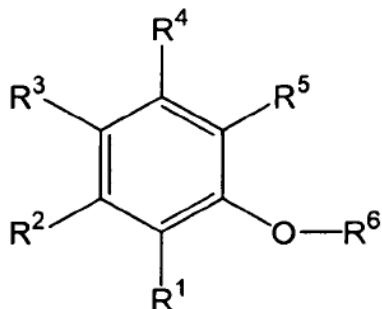
REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de un compuesto que contiene fenoxilo alquilado a partir de un compuesto que contiene fenoxilo, comprendiendo el método las etapas de (a) alquilar el compuesto que contiene fenoxilo con un agente alquilante de dicarboxilato en presencia de una base para formar un compuesto que contiene fenoxilo dicarboxilado y (b) descarboxilar el compuesto que contiene fenoxilo dicarboxilado para formar el compuesto que contiene fenoxilo alquilado,

5

en el que

(i) el compuesto que contiene fenoxilo tiene la fórmula



10 en la que

$R^1, R^2, R^3$  y  $R^4$  son independientemente H, -OH, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -C(O)R<sup>12</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> o -N<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>R<sup>13</sup>(R<sup>14</sup>);

$R^5$  es H, -OH, -NO<sub>2</sub>, halógeno, -CF<sub>3</sub>, -R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -N<sup>+</sup>R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>(R<sup>18</sup>), amida, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, carbamato, carbonato, urea o -C(O)R<sup>19</sup>;

15  $R^6$  es un grupo saliente;

$R^9, R^{10}$  y  $R^{13}$  son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

$R^{12}$  es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o -NH<sub>2</sub>;

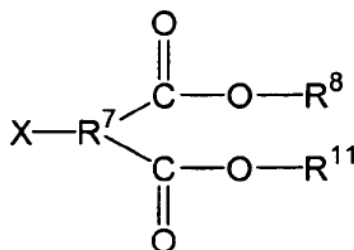
$R^{14}$  y  $R^{18}$  son independientemente un haluro, hidróxido, sulfato, tetrafluoroborato o fosfato;

20  $R^{15}, R^{16}$  y  $R^{17}$  son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con -COOH, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> sustituido con -COOH, -C(O)R<sup>20</sup>;

$R^{19}$  es -H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>; y

$R^{20}$  es -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>,

(ii) el agente alquilante de dicarboxilato tiene la fórmula



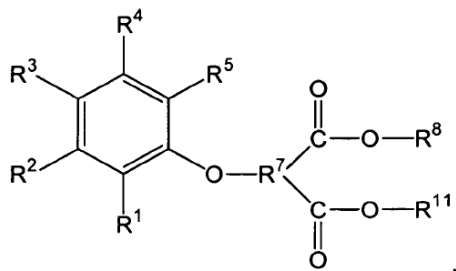
25 en la que

$R^7$  es un alquileo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>;

$R^8$  y  $R^{11}$  son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

X es un grupo saliente adecuado; y

(iii) el compuesto que contiene fenoxilo dicarboxilado tiene la fórmula:



en la que R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>11</sup> son tal como se definieron anteriormente.

2. Método según la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es -OH o alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- 5 3. Método según la reivindicación 1 ó 2, en el que R<sup>7</sup> es un alquileo C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>.
4. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la razón molar de compuesto que contiene fenoxilo con respecto a agente alquilante de dicarboxilato es de desde 1:1 hasta 1:0,5.
5. Método según la reivindicación 1, en el que la razón molar de base con respecto a compuesto que contiene fenoxilo es superior a 1.
- 10 6. Método según la reivindicación 1 ó 5, en el que la base es piridina, picolina, tetrametilguanidina, trietilamina, diisopropiletilamina, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, o cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.
7. Método según la reivindicación 6, en el que la base es carbonato de sodio.
8. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa de alquilación se realiza a una temperatura de desde 40 hasta 80°C.
- 15 9. Método según la reivindicación 8, en el que la etapa de alquilación se realiza a una temperatura de desde 60 hasta 80°C.
10. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además hidrolizar uno o más restos carboxilo del compuesto que contiene fenoxilo dicarboxilado tras la etapa (a) para formar el ácido libre del compuesto que contiene fenoxilo dicarboxilado.
- 20 11. Método según la reivindicación 1, en el que la etapa de descarboxilación se realiza tras hidrolizar uno o más restos carboxilo del compuesto que contiene fenoxilo dicarboxilado para formar el ácido libre del compuesto que contiene fenoxilo dicarboxilado.
12. Método según la reivindicación 1 u 11, en el que la descarboxilación comprende calentar el compuesto que contiene fenoxilo dicarboxilado en un disolvente orgánico hasta una temperatura que oscila entre 140 y 200°C.
- 25 13. Método según la reivindicación 12, en el que el disolvente orgánico tiene un punto de ebullición de al menos 110°C.
14. Método según la reivindicación 12, en el que el disolvente orgánico se selecciona de xilenos, tolueno, heptano, dimetilacetamida, dimetilformamida, metilsulfóxido, isoparafinas, y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.
- 30