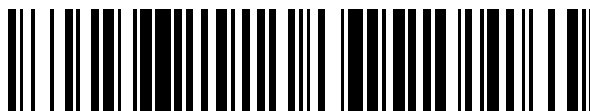


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 630**

51 Int. Cl.:

C07D 265/30 (2006.01)
C07D 265/32 (2006.01)
C07D 233/60 (2006.01)
C07C 215/54 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A01N 33/02 (2006.01)
A01N 43/50 (2006.01)
C07D 295/08 (2006.01)
A61P 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2002 E 02795638 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 1453816**

54 Título: **Compuestos de fenoxiamina y composiciones para administrar principios activos**

30 Prioridad:

13.11.2001 US 350488 P
15.02.2002 US 357288 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.11.2013

73 Titular/es:

EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)
4 Becker Farm Road, Suite 103
Roseland, New Jersey 07068, US

72 Inventor/es:

GSCHNEIDNER, DAVID;
KRAFT, KELLY;
ZHU, CHEN y
CHEN, YI

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 431 630 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

Compuestos de fenoxiamina y composiciones para administrar principios activos

La presente invención se refiere a compuestos de fenoxiamina para administrar principios activos, tales como principios biológica o químicamente activos, a una diana. Estos compuestos son muy adecuados para formar mezclas no covalentes con principios activos para administración oral, intracolónica, pulmonar y otras vías a animales. También se dan a conocer métodos para la preparación y administración de tales composiciones.

Los medios convencionales para administrar principios activos a menudo están muy limitados por barreras biológicas, químicas y físicas. Normalmente, estas barreras están impuestas por el entorno a través del que se produce la administración, el entorno de la diana a la que se administra y/o la propia diana. Principios biológica y químicamente activos son particularmente vulnerables a tales barreras.

En la administración a animales de agentes terapéuticos y farmacológicos biológicamente activos y químicamente activos, el organismo impone las barreras. Ejemplos de barreras físicas son la piel, bicapas lipídicas y diversas membranas de órganos que son relativamente impermeables a determinados principios activos pero que deben atravesarse antes de alcanzar la diana, tal como el sistema circulatorio. Las barreras químicas incluyen, pero no se limitan a, variaciones de pH en el tracto gastrointestinal (GI) y enzimas de degradación.

Estas barreras son de particular importancia en el diseño de sistemas de administración oral. La administración oral de muchos principios biológica o químicamente activos sería la vía de elección para la administración a animales si no fuera por las barreras biológicas, químicas y físicas. Entre los diversos agentes que no son susceptibles normalmente de administración oral están péptidos biológica o químicamente activos, tales como calcitonina e insulina; polisacáridos, y en particular mucopolisacáridos incluyendo, pero sin limitarse a, heparina; heparinoides; antibióticos; y otras sustancias orgánicas. Estos agentes pueden volverse rápidamente ineficaces o destruirse en el tracto gastrointestinal mediante hidrólisis ácida, enzimas, y similares. Además, el tamaño y la estructura de fármacos macromoleculares pueden impedir su absorción.

Los métodos anteriores para administrar por vía oral de agentes farmacológicos vulnerables se han basado en la administración conjunta de adyuvantes (por ejemplo, resorcinoles y tensioactivos no iónicos tales como oleil éter de polioxietileno y éter de n-hexadecilpolietileno) para aumentar artificialmente la permeabilidad de las paredes intestinales, así como la administración conjunta de inhibidores enzimáticos (por ejemplo, inhibidores de la tripsina pancreática, fluorofosfato de diisopropilo (DFF) y trasilol) para inhibir la degradación enzimática. También se han descrito liposomas como sistemas de administración de fármacos para insulina y heparina. Sin embargo, se excluye el uso de amplio espectro de tales sistemas de administración de fármacos debido a que: (1) los sistemas requieren cantidades tóxicas de adyuvantes o inhibidores; (2) no están disponibles cargas de peso molecular bajo adecuadas, es decir, principios activos; (3) los sistemas presentan escasa estabilidad y vida útil de almacenamiento inadecuada; (4) los sistemas son difíciles de fabricar; (5) los sistemas no protegen el principio activo (carga); (6) los sistemas alteran de manera adversa el principio activo; o (7) los sistemas no permiten o no promueven la absorción del principio activo.

Se han usado microesferas proteínoides para administrar productos farmacéuticos. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 5.401.516; 5.443.841; y Re. 35.862. Además, se han usado determinados aminoácidos modificados para administrar productos farmacéuticos. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 5.629.020; 5.643.957; 5.766.633; 5.776.888; y 5.866.536.

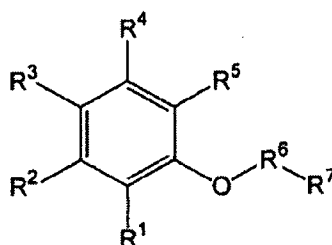
Más recientemente, se ha conjugado un polímero con un aminoácido modificado o un derivado del mismo mediante un grupo de unión para proporcionar agentes de administración poliméricos. El polímero modificado puede ser cualquier polímero, pero los polímeros preferidos incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol (PEG), y derivados del mismo. Véase, por ejemplo, la publicación de patente internacional n.º WO 00/40203.

Las publicaciones de patente internacionales n.ºs WO 01/32130 y WO 01/32596 dan a conocer compuestos de ácido fenilaminacarboxílico y compuestos de ácido fenoxicarboxílico particulares para administrar principios activos. La publicación internacional n.º WO 00/50386 también da a conocer agentes de administración de amina.

Sin embargo, todavía existe la necesidad de sistemas de administración simples, baratos que se preparen fácilmente y que puedan administrar una amplia gama de principios activos por diversas vías.

La presente invención proporciona compuestos y composiciones que facilitan la administración de principios activos.

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula del compuesto A o una sal del mismo:



Compuesto A

en la que

(a) R¹ es -OH,

5 R²-R⁵ son independientemente hidrógeno o halógeno,

R⁶ es alquileo C₁-C₁₆ no sustituido, alquilenilo C₂-C₁₆ sustituido o no sustituido, alquinileno C₂-C₁₆ sustituido o no sustituido, arileno C₅-C₁₆ sustituido o no sustituido, (alquil C₁-C₁₆)arileno o aril(alquileo C₁-C₁₆) sustituido o no sustituido, en los que las sustituciones se seleccionan de alquilo C₁-C₇ y cicloalquilo C₁-C₇;

R⁷ es -NR¹⁸R¹⁹ o -N⁺N¹⁸R¹⁹R²⁰Y⁻;

10 R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente hidrógeno, oxígeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₆ sustituido o no sustituido, alquilenilo C₂-C₁₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₁₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, arilcarbonilo sustituido o no sustituido, alcanosulfinilo sustituido o no sustituido, arilsulfinilo sustituido o no sustituido, alcanosulfonilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, o ariloxicarbonilo sustituido o no sustituido, o anillo heterocíclico C₅-C₇ sustituido o no sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan de halógeno y -OH, o R¹⁸ y R¹⁹ se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros interrumpido opcionalmente con un grupo oxo y que está no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₆, alcóxilo C₁-C₆, arilo, arilóxilo o un anillo carbocíclico; y

R²⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₆, alquilenilo C₂-C₁₆, alquinilo C₂-C₁₆, arilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcanosulfinilo, arilsulfinilo, alcanosulfonilo, arilsulfonilo, alcoxicarbonilo o ariloxicarbonilo;

20 Y es haluro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, alcóxilo, perclorato, tetrafluoroborato, carboxilato, mesilato, fumarato, malonato, succinato, tartrato, acetato, gluconato o maleato;

(b) R² es -OH,

R¹ y R³-R⁵ son independientemente hidrógeno o halógeno,

R⁶, R⁷ y R¹⁸-R²⁰ son tal como se definió anteriormente, o

25 (c) R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente H, -OH, halógeno, alquilo C₁-C₄, alquilenilo C₁-C₄, alcóxilo C₁-C₄, -C(O)R⁸, -NO₂, -NR⁹R¹⁰ o -N⁺R⁹R¹⁰R¹¹(Y⁻);

R⁸ es hidrógeno, -OH, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₄ sustituido con halógeno u -OH, alquilenilo C₂-C₄ no sustituido o sustituido con halógeno u -OH, o -NR¹⁴R¹⁵,

30 R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son independientemente hidrógeno, oxígeno, alquilo C₁-C₄ no sustituido o sustituido con halógeno u -OH, o alquilenilo C₂-C₄ no sustituido o sustituido con halógeno u -OH;

R⁵ es H, -OH, -NO₂, halógeno, CF₃, -NR¹⁴R¹⁵, -N⁺R¹⁴R¹⁵R¹⁶(Y⁻), amida, alcóxilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂, alquilenilo C₂-C₁₂, carbamato, carbonato, urea o -C(O)R²²; R⁵ está sustituido opcionalmente con halógeno, -OH, -SH o -COOH; R⁵ está interrumpido opcionalmente por O, N, S o -C(O)-;

R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente H o alquilo C₁-C₁₀;

35 R²² es H, alquilo C₁-C₆, -OH o NR¹⁴R¹⁵;

Y es tal como se definió anteriormente;

R⁶ es tal como se definió anteriormente,

R⁷ es -NR¹⁸R¹⁹,

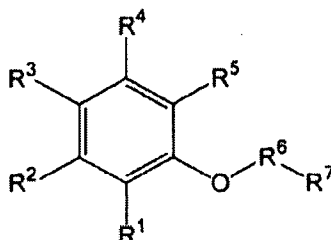
R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente alquilo C₁-C₄ sustituido con -OH;

con (A) la condición de que o bien (i) como máximo uno de R^2 y R^4 es halógeno o bien (ii) R^6 no es un alquileo C_{10} ; y (B) como máximo uno de R^1 y R^5 es alquilo.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende:

(A) un principio biológicamente activo;

5 (B) al menos un compuesto que tiene la fórmula del compuesto A o una sal del mismo.



Compuesto A

en la que

10 (a) R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente H, -OH, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alquileo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , $-C(O)R^8$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$ o $-N^+R^9R^{10}R^{11}(Y)$;

R^8 es hidrógeno, -OH, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_4 sustituido con halógeno u -OH, alquileo C_2-C_4 no sustituido o sustituido con halógeno u -OH, o $-NR^{14}R^{15}$,

R^9 , R^{10} y R^{11} son independientemente hidrógeno, oxígeno, alquilo C_1-C_4 no sustituido o sustituido con halógeno u -OH, o alquileo C_2-C_4 no sustituido o sustituido con halógeno u -OH;

15 Y es haluro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, alcoxilo, perclorato, tetrafluoroborato, carboxilato, mesilato, fumarato, malonato, succinato, tartrato, acetato, gluconato o maleato.

R^5 es H, -OH, $-NO_2$, halógeno, CF_3 , $-NR^{14}R^{15}$, $-N^+R^{14}R^{15}R^{16}(Y)$, amida, alcoxilo C_1-C_{12} , alquilo C_1-C_{12} , alquileo C_2-C_{12} , carbamato, carbonato, urea o $-C(O)R^{22}$; R^5 está sustituido opcionalmente con halógeno, -OH, -SH o $-COOH$; R^5 está interrumpido opcionalmente por O, N, S o $-C(O)-$;

20 R^{14} , R^{15} y R^{16} son independientemente H o alquilo C_1-C_{10} ;

R^{22} es H, alquilo C_1-C_6 , -OH o $NR^{14}R^{15}$;

25 R^6 es alquileo C_1-C_{16} sustituido o no sustituido, alquilenilo C_2-C_{16} sustituido o no sustituido, alquilenilo C_2-C_{16} sustituido o no sustituido, arileno C_5-C_{16} sustituido o no sustituido, (alquil C_1-C_{16}) arileno sustituido o no sustituido o aril(alquileo C_1-C_{16}) sustituido o no sustituido, en los que las sustituciones se seleccionan de alquilo C_1-C_7 y cicloalquilo C_1-C_7 ;

R^7 es $-NR^{18}R^{19}$ o $-N^+R^{18}R^{19}R^{20}Y^-$

30 R^{18} y R^{19} son independientemente hidrógeno, oxígeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_{16} sustituido o no sustituido, alquileo C_2-C_{16} sustituido o no sustituido, alquileo C_2-C_{16} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, arilcarbonilo sustituido o no sustituido, alcanosulfonilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido, o ariloxycarbonilo sustituido o no sustituido, o anillo heterocíclico C_5-C_7 sustituido o no sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan de halógeno y -OH; y

R^{20} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{16} , alquileo C_2-C_{16} , alquileo C_2-C_{16} , arilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcanosulfonilo, arilsulfonilo, alcanosulfonilo, arilsulfonilo, alcoxycarbonilo o ariloxycarbonilo.

35 Se exponen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

Según una realización preferida, R^7 es morfolino, sal de morfolinio o dietanolamino.

40 Según otra realización preferida, R^6 es un alquileo C_1-C_{16} y R^7 es morfolino o una sal de morfolinio. Preferiblemente, R^6 es alquileo C_4-C_{12} , tal como un alquileo C_4-C_{12} no sustituido. Más preferiblemente, R^6 es alquileo C_4-C_{10} , C_4-C_8 o C_6-C_8 , tal como un alquileo C_4-C_{10} , C_4-C_8 o C_6-C_8 no sustituido. Según una realización, uno de R^1-R^5 es hidroxilo, por ejemplo, R^1 puede ser hidroxilo.

Según una realización, cuando R^6 es un alquileo C_1-C_{10} , como máximo uno de R^2 y R^4 es halógeno. Según otra

realización, R^6 es un alquileo C_8-C_{16} , C_9-C_{16} , $C_{10}-C_{16}$ o $C_{11}-C_{16}$. Por ejemplo, R^6 puede ser un alquileo C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} o C_{12} (por ejemplo, un alquileo C_8-C_{12} normal). Según aún otra realización, como máximo uno de R^1 y R^5 es alquilo.

En una realización preferida, $R^1 = -OH$ y $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ o halógeno.

5 En otra realización preferida, $R^2 = -OH$ y $R^1 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ o halógeno.

En otra realización preferida, $R^3 = -OH$ y $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = H$ o halógeno.

En otra realización preferida, halógeno es F, Cl o Br, más preferiblemente F o Cl, y más preferiblemente Cl.

10 En otra realización preferida, $R^6 =$ alquileo C_1-C_{16} , (alquil C_1-C_{16})arileno o aril(alquileo C_1-C_{16}). Más preferiblemente R^6 es alquileo C_1-C_{12} , más preferiblemente alquileo C_3-C_{10} , más preferiblemente alquileo C_4-C_{10} o C_4-C_8 , y más preferiblemente alquileo C_6-C_8 . Más preferiblemente, R^6 no está sustituido.

En otra realización preferida, $R^7 = -NR^{18}R^{19}$ y R^{18} y R^{19} son independientemente alquilo C_1-C_4 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo o butilo) sustituido con -OH. En otra realización preferida, $R^7 = -NR^{18}R^{19}$ y R^{18} y R^{19} se combinan para formar un anillo heterocíclico de seis miembros sustituido con un grupo oxo.

15 En otra realización preferida, R^1 es hidrógeno; R^2 , R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH u -OCH₃; R^5 es hidrógeno, -OH o -C(O)CH₃; R^6 es alquileo C_1-C_{12} ; y R^7 es $N^+R^{18}R^{19}R^{20}(Y^-)$ en el que R^{18} y R^{19} son alquilo C_1-C_{16} sustituido con hidroxilo y R^{20} es H.

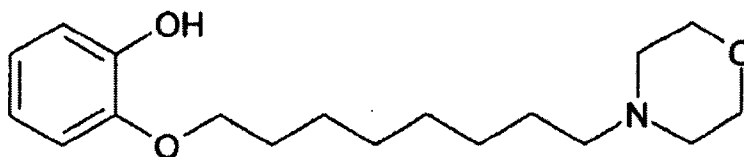
En otra realización preferida, R^1 es hidrógeno; R^2 , R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH u -OCH₃; R^5 es hidrógeno, -OH o -C(O)CH₃; R^6 es alquileo C_1-C_{12} ; y R^7 es $N^+R^{18}R^{19}R^{20}(Y^-)$ en el que R^{18} y R^{19} son alquilo C_1-C_{16} sustituido con hidroxilo y R^{20} es H.

20 En otra realización preferida, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 son independientemente halógeno o hidrógeno; R^3 es -OH u -OCH₃; y R^7 es $N^+R^{18}R^{19}R^{20}(Y^-)$ en el que R^{18} y R^{19} son alquilo C_1-C_{16} sustituido con hidroxilo y R^{20} es H.

25 Según una realización preferida, R^1 es hidrógeno; R^2 , R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, halógeno, -OH u -OCH₃; R^5 es hidrógeno, -OH o -C(O)CH₃; R^6 es alquileo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_{12} sustituido con arilo; y R^7 es $-NR^{18}R^{19}$ en el que R^{18} y R^{19} se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros o $N^+R^{18}R^{19}R^{20}(Y^-)$ en el que R^{18} y R^{19} son alquilo C_1-C_{16} sustituido con hidroxilo y R^{20} es H.

En otra realización preferida, se usa la sal de citrato del compuesto.

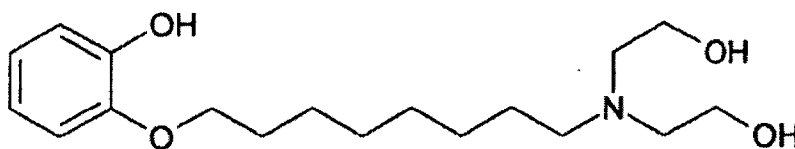
Los compuestos de agente de administración preferidos incluyen los que tienen las siguientes fórmulas y sales de los mismos:



30

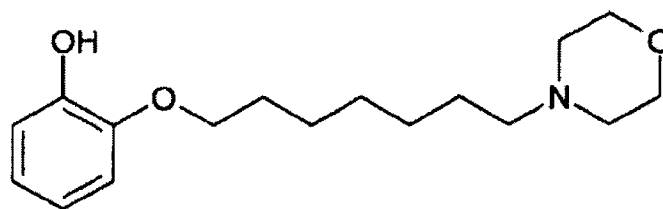
4-(8-(2-hidroxifenoxi)octil)morfolina

Compuesto 1



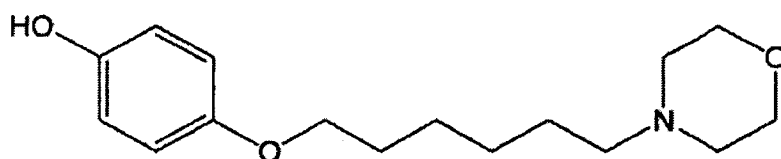
8-(2-hidroxifenoxi)octildietanolamina

Compuesto 2



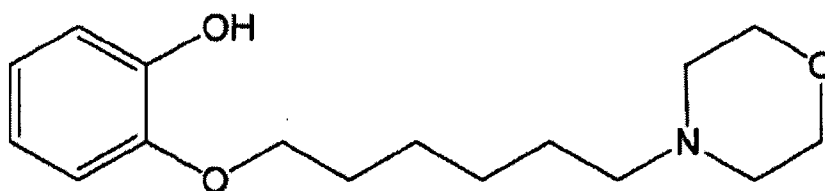
7-(4-(2-hidroxiifenoxi)heptil)morfolina

Compuesto 3



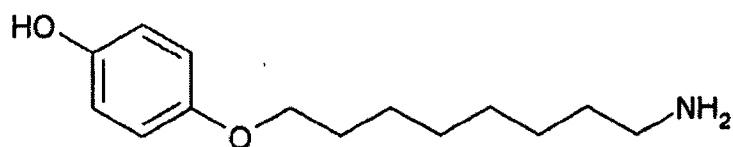
4-(6-(4-hidroxiifenoxi)hexil)morfolina

Compuesto 4



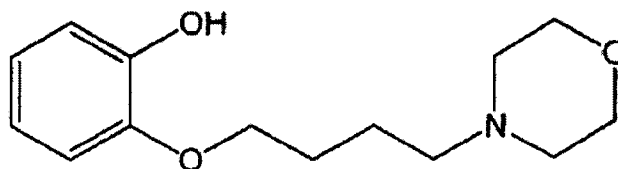
4-(6-(2-hidroxiifenoxi)hexil)morfolina

Compuesto 5



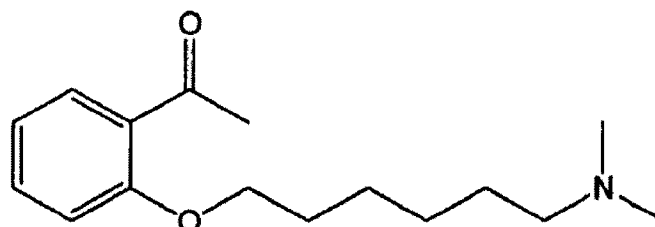
8-(4-hidroxiifenoxi)-octanamina

Compuesto 6



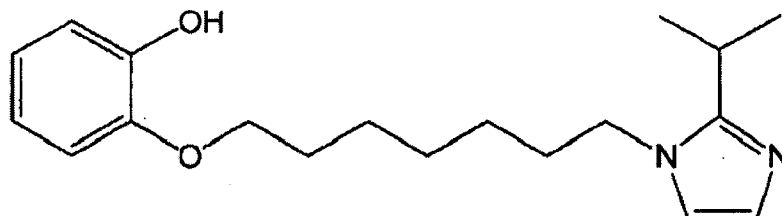
4-(4-(2-hidroxiifenoxi)butil)morfolina

Compuesto 7



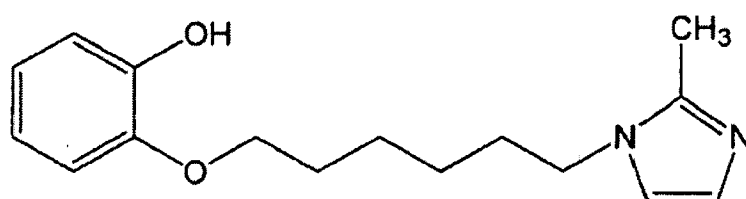
6-(2-acetilfenoxi)-1-dimetilaminohexano

Compuesto 8



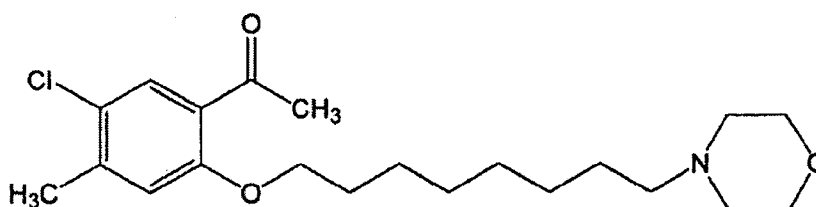
7-(2-hidroxifenoxi)-heptil-2-isopropilimidazol

Compuesto 9



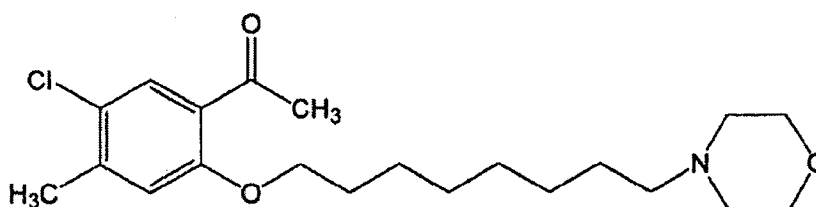
6-(2-hidroxifenoxi)-hexil-2-metilimidazol

Compuesto 10



5-cloro-4-metil-2-(8-morfolin-4-iloxiloxi)acetofenona

Compuesto 11



Un compuesto preferido es la sal de mesilato del compuesto 1.

También pueden usarse mezclas de estos compuestos de agente de administración. Los agentes de administración de morfina de la presente invención pueden convertirse en sales de morfolinio, que también son agentes de administración, mediante métodos conocidos en la técnica.

La invención también proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de agente de administración de las fórmulas anteriores, y al menos un principio activo. Estas composiciones administran principios activos a sistemas biológicos seleccionados con biodisponibilidad aumentada o mejorada del principio activo en comparación con la administración del principio activo sin el compuesto de agente de administración.

También se proporcionan 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 un sobre.

La presente memoria descriptiva da a conocer además un método para administrar un principio activo a un animal, particularmente un animal que necesita el principio activo, administrando una composición que comprende al menos uno de los compuestos de agente de administración de las fórmulas anteriores y el principio activo al animal. Las vías de administración preferidas incluyen las vías oral e intracolónica.

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

Aún otra realización es un método de preparación de una composición de la presente invención mezclando al menos un compuesto de agente de administración de las fórmulas anteriores, y al menos un principio activo.

Compuestos de agente de administración

Los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo" tal como se usan en el presente documento incluyen sustituyentes de alquilo, alquenilo y alquinilo lineales y ramificados, respectivamente.

5 Los compuestos de agente de administración pueden estar en forma de la base libre o las sales de los mismos. Las sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales orgánicas e inorgánicas, por ejemplo amonio, sal de acetato, sal de citrato, haluro (preferiblemente clorhidrato), hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, alcoxilo, perclorato, tetrafluoroborato, carboxilato, mesilato, fumarato, malonato, succinato, tartrato, acetato, gluconato y maleato. Las sales preferidas incluyen, pero no se limitan a, sales de citrato y mesilato. Las sales también pueden ser solvatos, incluyendo solvatos de etanol, e hidratos.

10 Las sales de los compuestos de agente de administración de la presente invención pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse sales de citrato y sales mesilato en etanol, tolueno y ácido cítrico.

15 En general, los compuestos de amina de la presente invención, es decir, en los que R^7 es $-NR^{18}R^{19}$, pueden prepararse haciendo reaccionar el fenol apropiado con o bien (1) la cadena de alquilo dihalogenada apropiada o bien (2) el alcohol de haloalquilo apropiado que entonces puede transformarse en un grupo saliente apropiado, tal como un éster sulfónico de metano (por ejemplo, mediante reacción con cloruro de metanosulfonilo), creando un compuesto de éter con un grupo saliente activo que se hace reaccionar posteriormente con la amina apropiada opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina. Para obtener la sal correspondiente, el compuesto de amina se hace reaccionar con el ácido apropiado, es decir, para preparar la sal de ácido cítrico, la amina se hace reaccionar con ácido cítrico y preferiblemente con un exceso de ácido cítrico. Para obtener la sal de amonio cuaternario correspondiente en la que R^7 es $-NR^{18}R^{19}R^{20}$ (en el que R^{18} , R^{19} , R^{20} no son hidrógeno), el resto de amina del compuesto de amina se alquila mediante métodos conocidos en la técnica.

25 El compuesto de agente de administración puede purificarse mediante recristalización o mediante fraccionamiento sobre uno o más soportes cromatográficos sólidos, solos o unidos en tandem. Los sistemas de disolventes de recristalización adecuados incluyen, pero no se limitan a, etanol, agua, heptano, acetato de etilo, acetonitrilo, acetona, metanol y tetrahidrofurano (THF) y mezclas de los mismos. El fraccionamiento puede realizarse sobre un soporte cromatográfico adecuado tal como alúmina, usando mezclas de metanol/n-propanol como fase móvil; cromatografía en fase inversa usando mezclas de ácido trifluoroacético/acetonitrilo como fase móvil; y cromatografía de intercambio iónico usando agua o un tampón apropiado como fase móvil. Cuando se realiza cromatografía de intercambio aniónico, se emplea preferiblemente un gradiente de cloruro de sodio 0-500 mM.

35 El agente de administración puede contener un polímero conjugado al mismo mediante un grupo de unión seleccionado del grupo que consiste en $-NHC(O)NH-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-OOC-$, $-COO-$, $-NHC(O)O-$, $-OC(O)NH-$, $-CH_2NH-NHCH_2-$, $-CH_2NHC(O)O-$, $-OC(O)NHCH_2-$, $-CH_2NHCOCH_2O-$, $-OCH_2C(O)NHCH_2-$, $-NHC(O)CH_2O-$, $-OCH_2C(O)NH-$, $-NH-$, $-O-$ y enlace carbono-carbono, con la condición de que el agente de administración polimérico no sea un polipéptido o un poliaminoácido. El polímero puede ser cualquier polímero incluyendo, pero sin limitarse a, copolímeros alternantes, copolímeros de bloque y copolímeros al azar, que son seguros para su uso en mamíferos. Los polímeros preferidos incluyen, pero no se limitan a, polietileno; poliacrilatos; polimetacrilatos; poli(oxietileno); poli(propileno); polipropilenglicol; polietilenglicol (PEG); y derivados de los mismos y combinaciones de los mismos. El peso molecular del polímero oscila normalmente entre aproximadamente 100 y aproximadamente 200.000 daltons. El peso molecular del polímero oscila preferiblemente entre aproximadamente 200 y aproximadamente 10.000 daltons. En una realización, el peso molecular del polímero oscila entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600 daltons y más preferiblemente oscila entre aproximadamente 300 y aproximadamente 550 daltons.

Principios activos

45 Los principios activos adecuados para su uso en la presente invención incluyen principios biológicamente activos y principios químicamente activos, incluyendo, pero sin limitarse a, pesticidas, agentes farmacológicos y agentes terapéuticos. Los principios activos adecuados incluyen los que se vuelven menos eficaces, ineficaces o se destruyen en el tracto gastrointestinal mediante hidrólisis ácida, enzimas y similares. También se incluyen como principios activos adecuados los agentes macromoleculares cuyas características fisicoquímicas, tales como tamaño, estructura o carga, evitan o impiden su absorción cuando se dosifican por vía oral.

55 Por ejemplo, los principios biológica o químicamente activos adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, 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 daltons o menos); otros compuestos orgánicos; y particularmente compuestos que por sí mismos no pasan (o que solo pasa una fracción de la dosis administrada) a través de la mucosa gastrointestinal y/o son susceptibles de escisión química mediante ácidos y enzimas en el tracto gastrointestinal; o cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos adicionales incluyen, pero no se limitan a, los siguientes, 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 liberadoras de hormona de crecimiento; factor liberador de hormona de crecimiento, interferones, incluyendo α (por ejemplo, interferón alfacon-1 (disponible como Inergen® de InterMune, Inc. of
 5 Brisbane, CA)), β y γ ; 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 la insulina, incluyendo IGF-1; heparina, incluyendo heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular y heparina de ultrabajo peso molecular; calcitonina, incluyendo de salmón, de anguila, porcina y humana; eritropoyetina; péptido natriurético
 10 auricular; antígenos; anticuerpos monoclonales; somatostatina; inhibidores de proteasas; adrenocorticotropina, hormona liberadora de gonadotropina; oxitocina; hormona liberadora de hormona luteinizante; hormona foliculoestimulante; glucocerebrosidasa; trombopoyetina; filgrastim; prostaglandinas; ciclosporina; vasopresina; cromolina sódica (cromoglicato de sodio o de disodio); vancomicina; desferrioxamina (DFO); bisfosfonatos, incluyendo alendronato, tiludronato, etidronato, clodronato, pamidronato, olpadronato e incadronato; hormona paratiroidea (PTH), incluyendo sus fragmentos; agentes antimigrañosos tales como BIBN-4096BS y otros
 15 antagonistas de proteínas relacionadas con el gen de calcitonina; péptido similar a glucagón 1 (GLP-1); antimicrobianos, incluyendo antibióticos, agentes antibacterianos y antifúngicos; vitaminas; análogos, fragmentos, miméticos o derivados modificados con polietilenglicol (PEG) de estos compuestos; o cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos no limitativos de antibióticos incluyen antibióticos de acción frente a microorganismos Gram-
 20 positivos, bactericidas, lipopeptídicos y peptídicos cíclicos, tales como daptomicina y análogos de la misma.

Sistemas de administración

La composición de la presente invención comprende uno o más compuestos de agente de administración de la presente invención, y uno o más principios activos. En una realización, uno o más de los compuestos de agente de administración, o sales de estos compuestos, o poliaminoácidos o péptidos de los que estos compuestos o sales
 25 forman una o más de las unidades de los mismos, pueden usarse como agente de administración mediante mezclado con el principio activo antes de la administración para formar una composición de administración.

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 administración con una disolución del principio activo, justo antes de la administración. Alternativamente, una disolución del compuesto de agente de administración (o principio activo) puede mezclarse con la forma sólida del principio activo (o compuesto de agente de administración). El compuesto de agente de administración y el principio activo también pueden mezclarse como polvos secos. El compuesto de agente de administración y el principio activo también pueden mezclarse durante el procedimiento 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 de estabilización en la disolución, preferiblemente a una concentración que oscila entre aproximadamente el 0,1 y el 20% (p/v).

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 un sobre. Pueden prepararse formas farmacéuticas sólidas mezclando la forma sólida del compuesto con la forma sólida del principio activo. Alternativamente, puede obtenerse un sólido a partir de una disolución de compuesto y principio activo mediante métodos conocidos en la técnica, tales como secado por congelación (liofilización), precipitación, cristalización y dispersión sólida.

Las composiciones de administración de la presente invención también pueden incluir uno o más inhibidores enzimáticos. Tales inhibidores enzimáticos incluyen, pero no se limitan a, compuestos tales como actinonina o epiactinonina y derivados de los mismos. Otros inhibidores enzimáticos incluyen, pero no se limitan a, aprotinina (Trasilol) e inhibidor de Bowman-Birk.

La cantidad de principio activo usada en una composición de administración de la presente invención es una cantidad eficaz para lograr el fin del principio activo particular para la indicación diana. La cantidad de principio activo en las composiciones normalmente es una cantidad farmacológica, biológica, terapéutica o químicamente eficaz. Sin embargo, la cantidad puede ser inferior a 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 administración/principio 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 principio activo.

La cantidad total de principio activo que va a usarse puede determinarse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Sin embargo, debido a que las composiciones de la invención pueden administrar principios activos más eficazmente que las composiciones que contienen el principio activo solo, pueden administrarse al sujeto cantidades inferiores de principios biológica o químicamente activos que las usadas en las formas unitarias de

dosificación o sistemas de administración anteriores, mientras que se consiguen todavía los mismos niveles sanguíneos y/o efectos terapéuticos.

Los compuestos de agente de administración dados a conocer en el presente documento facilitan la administración de principios 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 la travesía de la barrera hematoencefálica.

Las formas unitarias de dosificación también pueden incluir uno cualquiera o una combinación de excipientes, diluyentes, disgregantes, lubricantes, plastificantes, colorantes, aromatizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, azúcares, edulcorantes, sales y vehículos de dosificación, incluyendo, pero sin limitarse a, agua, 1,2-propanodiol, etanol, aceite de oliva o cualquier combinación de los mismos.

Los compuestos y composiciones de la invención objeto son útiles para administrar principios biológica o químicamente activos a cualquier animal, incluyendo pero sin limitarse a aves tales como pollos; mamíferos, tales como roedores, vacas, cerdos, perros, gatos, primates y particularmente seres humanos; e insectos.

El sistema es particularmente ventajoso para administrar principios química o biológicamente activos que de lo contrario se destruirían o se volverían menos eficaces por las condiciones a las que se enfrentan antes de que el principio activo alcance su zona diana (es decir, el área en la que el principio activo de la composición de administración va a liberarse) y dentro del cuerpo del animal al que se administran. Particularmente, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles para administrar por vía oral principios activos, especialmente los que no pueden administrarse habitualmente por vía oral, o aquellos para los que se desea administración mejorada.

Las composiciones que comprenden los compuestos y principios activos tienen utilidad en la administración de principios activos a sistemas biológicos seleccionados y en una biodisponibilidad aumentada o mejorada del principio activo en comparación con la administración del principio activo sin el agente de administración. La administración puede mejorarse administrando más principio activo a lo largo de un periodo de tiempo, o administrando el principio activo en un periodo de tiempo particular (tal como para efectuar una administración más rápida o retardada), o administrando el principio activo en un momento específico, o a lo largo de un periodo de tiempo (tal como administración sostenida).

Otra realización de la presente invención es 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 de la presente invención. Preferiblemente, se administra una cantidad eficaz de la composición para el tratamiento o la prevención de la enfermedad deseada o para lograr el efecto fisiológico deseado. Pueden encontrarse indicaciones específicas para principios activos en la Physicians' Desk Reference (54^a ed., 2000, Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ). Los principios activos en la tabla a continuación incluyen sus análogos, fragmentos, miméticos y derivados modificados con polietilenglicol.

Principio activo	Enfermedad y efecto fisiológico
Hormonas de crecimiento (incluyendo hormona de crecimiento recombinante humana y factores liberadores de hormona de crecimiento y sus análogos)	Trastornos de crecimiento
Interferones, incluyendo α , β y γ .	Infección viral, incluyendo cáncer crónico y esclerosis múltiple.
Interleucina-1, interleucina-2.	Infección viral; cáncer
Insulina, factor de crecimiento similar a la insulina IGF-1	Diabetes
Heparina	Trombosis, prevención de la coagulación sanguínea
Calcitonina.	Osteoporosis; enfermedades de los huesos
Eritropoyetina	Anemia
Péptido natriurético auricular	Vasodilatación
Antígenos	Infección
Anticuerpos monoclonales	Impedir el rechazo de injertos; cáncer
Somatostatina	Úlceras sangrantes; gastritis erosiva
Inhibidores de proteasas	SIDA
Adrenocorticotropina	Colesterol alto (para bajar el colesterol)
Hormona liberadora de gonadotropina	Disfunción ovulatoria (para estimular la ovulación)

Oxitocina	Disfunción del parto (para estimular las contracciones)
Hormona liberadora de hormona luteinizante; hormona foliculoestimulante	Regular la función reproductora
Glucocerebrosidasa	Enfermedad de Gaucher (para metabolizar lipoproteína)
Trombopoyetina	Trombocitopenia
Filgrastim	Reducir la infección en pacientes de quimioterapia
Prostaglandinas	Hipertensión
Ciclosporina	Rechazo de trasplantes
Vasopresina	Enuresis nocturna; antidiurético
Cromolina sódica; vancomicina	Asma; alergias
Desferroxiamina (DFO)	hemocromatosis
Hormona paratiroidea (PTH), incluyendo sus fragmentos	Osteoporosis, enfermedades de los huesos
Antimicrobianos	Infección incluyendo infección por bacterias Gram-positivas
Vitaminas	Deficiencias vitamínicas
Bisfosfonatos	Osteoporosis; enfermedad de Paget; inhibe los osteoclastos
BIBN4096BS – (1-piperidincarboxamida, N-[2-[[5-amino-1-[[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]carbonil]pentil]amino]-1-[(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)metil]-2-oxoetil]-4(1,4-dihidro-2-oxo-3(2HO-quinazolinil)-[R-(R*,S*)-])	Antimigrañoso; antagonista del péptido relacionado con el gen de calcitonina

Por ejemplo, se describe 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 administración de la presente invención.

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

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Todas las partes se facilitan en peso a menos que se indique lo contrario.

- 10 Se llevaron a cabo análisis de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN) para los compuestos enumerados a continuación en un espectrómetro Bruker a 300 MHz usando dimetilsulfóxido (DMSO-d_6) como disolvente a menos que se indique lo contrario.

Se realizaron análisis de cromatografía de líquidos/espectrometría de masas (CL-EM) con un aparato CL/EMD 1100 de Agilent Technologies, (cuadrupolo individual) que tiene los siguientes parámetros:

- 15 Fase móvil A: acetonitrilo:agua:ácido acético 50:950:5 (v/v/v)

Fase móvil B: acetonitrilo:agua:ácido acético 950:50:5 (v/v/v)

Elución en gradiente: gradiente lineal de 4 minutos del 0-100% de B; el tiempo total por inyección es de 11 minutos

Volumen de inyección: 5 μl

Columna: cartucho Rapid Resolution de ZORBAX, SB-C18, 2,1 x 30 mm, 3,5 μm

- 20 Tamaño de partícula, nº de catálogo 873700-902

Temperatura de la columna: 40°C

Detección UV a 244 nm

Parámetros de EMD:

Fuente : API-ES, polaridad positiva

- 25 Parámetros de exploración:

Intervalo de masa: 125,00-600,00

Fragmentador: 60 V

Ganancia: 1,0 EMV

Umbral: 150

Cámara de pulverización:

Temperatura del gas. 350 grad. D

5 Gas de secado: 12,0 l/min.

Presión de nebulización: 40 psig

VCap 4000 V positiva/negativa

Ejemplo 1: Preparación de compuestos

1a: Preparación de la sal de citrato del compuesto 1:

10 Citrato de (4-(8-(2-hidroxifenoxi)octil)morfolina)

Se trató una disolución de 27,5 ml (31,4 gramos, 157 mmol) de 2-benciloxifenol, 80,0 ml (118,82 gramos, 434 mmol) de 1,8-dibromooctano y 100 ml de etanol con 23,18 gramos (168 mmol) de carbonato de potasio y se calentó a reflujo durante 5,5 horas. Se agitó la mezcla de reacción enfriada durante 20 horas a 25 °C, se filtró y se concentró. Se diluyó el residuo con 100 ml de hexanos/acetato de etilo 2:1 y se decoloró con carbón vegetal. Se concentró la disolución. Se purificó este residuo mediante destilación de Kugelrohr para eliminar el dibromuro en exceso a 98°C y 66,7 Pa.

20 Se disolvieron los 59,0 gramos (151 mmol) de bromuro aislado anteriormente en 100 ml de tetrahidrofurano y se trataron con 28,0 ml (28,0 g, 321 mmol) de morfolina. Se calentó esta disolución a reflujo durante 4,5 horas. Se enfrió la suspensión resultante hasta 25°C, se agitó a 25°C durante 20 horas y se trató con 80 ml de hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se diluyó esta mezcla con 80 ml de hexanos/acetato de etilo 2:1. Se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con agua (3 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se decoloró con carbón vegetal y se concentró.

25 Se disolvieron los 59,9 gramos del bencil éter aislado anteriormente en 80 ml de etanol y 20 ml de acetato de etilo, se trataron con 0,55 gramos de paladio al 10% sobre carbón vegetal y se colocaron bajo 40 x 10⁴ Pa de hidrógeno en un agitador Parr. Se usaron aproximadamente 13,8 x 10⁴ Pa de hidrógeno a lo largo de hasta 20 horas. Se eliminó el catalizador mediante filtración a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado y se colocó a vacío a lo largo de 20 horas.

30 Se disolvió la 4-8-(2-hidroxifenoxi)octilmorfolina (37,63 gramos, 122,4 mmol, aproximadamente el 80% pura mediante RMN) aislada anteriormente en 50 ml de tolueno y se añadió a una disolución caliente de 21,17 g de ácido cítrico y etanol. Se añadieron otros 30 ml de tolueno. Se colocó la disolución en un congelador a -4°C. Se aisló el sólido que se formó mediante filtración dando 42,9 g de citrato de 4-8-(2-hidroxifenoxi)octilmorfolino, p.f. 84-6°C. Karl Fisher: 0,55% de agua; análisis de combustión (con agua): % de C: 57,39 (calc.), 57,63 (hallado); % de H: 7,49 (calc.), 7,55 (hallado); % de N: 2,79 (calc.), 2,64 (hallado); análisis de ¹H-RMN: (d6-DMSO): δ 8,4, sa, 5H; δ 6,9, dd, 1H; δ 6,7, m, 3H; δ 3,9, t, 2H; δ 3,7, t, 4H; δ 2,8, ta, 4H; δ 2,7, t, 2H; δ 2,6, q, 4H; δ 1,7, p, 2H; δ 1,5, p, 2H; δ 1,4, p, 2H; δ 1,3, m, 6H.

1b: Preparación de la sal de mesilato del compuesto 1:

Mesilato de (4-(8-(2-hidroxifenoxi)octil)morfolina)

40 Se disolvió la N-8-(2-hidroxifenoxi)octilmorfolina (13,3 g, 43,3 mmol, aproximadamente el 80% pura mediante RMN) aislada anteriormente en 40 ml de tetrahidrofurano y se trató con 2,30 ml (3,41 g, 35,4 mmol) de ácido metanosulfónico. Precipitó inmediatamente un sólido y se aisló mediante filtración dando 8,02 g de compuesto 1 como la sal de mesilato, p.f. 137-9°C. Análisis de combustión: % de C: 56,55 (calc.), 56,50 (hallado); % de H: 8,24 (calc.), 8,23 (hallado); % de N: 3,47 (calc.), 3,39 (hallado); % de S: 7,94 (calc.), 7,79 (hallado); análisis de ¹H-RMN: (d6-DMSO): δ 9,6, sa, 1H; δ 8,8, sa, 1H; δ 6,9, dd, 1H; δ 6,7, m, 3H; δ 3,9, t, 4H; δ 3,7, t, 2H; δ 3,4, t, 2H; δ 3,0, ta, 4H; δ 2,4, s, 3H; δ 1,7, m, 4H; δ 1,4, p, 2H; δ 1,3, m, 6H.

45 1c. Preparación del compuesto 3:

Citrato de 7-(4-(2-hidroxifenoxi)heptil)morfolinio:

50 Puede prepararse de la misma manera que el compuesto 1 usando 1,7-dibromohexano como agente alquilante. Se aislaron 2,25 g de compuesto 3, p.f. 120-3°C. Análisis de combustión: % de C: 56,90 (calc.), 56,92 (hallado); % de H: 7,27 (calc.), 7,24 (hallado); % de N: 2,88 (calc.), 2,61 (hallado); análisis de ¹H-RMN: (d6-DMSO): δ 8,6, sa, 5 H; δ 6,9, dd, 1H; δ 6,7, m, 3H; δ 3,9, t, 2H; δ 3,7, t, 4H; δ 2,8, ta, 4H; δ 2,7, t, 2H; δ 2,6, q, 4H; δ 1,7, p, 2H; δ 1,5, p, 2H; δ

1,2-1,4, m, 6H.

1d: Preparación de la sal de citrato del compuesto 2:

Citrato de 8-(2-hidroxifenoxi)octildietanolamina

5 Se trató una disolución de 27,5 ml (31,4 g, 157 mmol) de 2-benciloxifenol, 80,0 ml (118,82 g, 434 mmol) de 1,8-dibromooctano y 100 ml de etanol con 23,18 g (168 mmol) de carbonato de potasio y se calentó a reflujo durante 5,5 horas. Se agitó la mezcla de reacción enfriada durante 20 horas a 25°C, se filtró y se concentró. Se diluyó el residuo con 100 ml de hexanos/acetato de etilo 2:1 y se decoloró con carbón vegetal. Se concentró la disolución. Se purificó este residuo mediante destilación de Kugelrohr para eliminar el dibromuro en exceso a 98°C y 66,7 Pa.

10 Se disolvieron el bromuro aislado anteriormente (4,32 g, 11,0 mmol) y 2,80 ml (3,07 g, 29,2 mmol) de dietanolamina en 30 ml de tetrahidrofurano y se trataron con 5 ml de trietilamina. Se calentó esta disolución a reflujo durante 3 días. Se enfrió la suspensión resultante hasta 25°C, se agitó a 25°C durante 20 horas y se trató con 20 ml de hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se diluyó esta mezcla con 20 ml de acetato de etilo. Se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con agua (3 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró.

15 Se disolvieron los 3,98 g de bencil éter aislados anteriormente en 20 ml de etanol y 20 ml de acetato de etilo, se trataron con 0,22 g de paladio al 10% sobre carbón vegetal y se colocaron bajo 58 psig de hidrógeno en un agitador Parr. Se usaron aproximadamente $13,8 \times 10^4$ Pa de hidrógeno a lo largo de hasta 20 horas. Se eliminó el catalizador mediante filtración a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado y se colocó a vacío a lo largo de 20 horas.

20 Se disolvió la 8-(2-hidroxifenoxi)octildietanolamina (3,06 g, 9,40 mmol) aislada anteriormente en 10 ml de metil t-butil éter y 2 ml de etanol. Se añadió esta disolución a una disolución caliente de 1,82 g de ácido cítrico y 8 ml de etanol. Se añadieron otros 5 ml de metil t-butil éter. Se colocó la disolución en un congelador a -4°C. Se aisló el sólido que se formó mediante filtración dando 2,16 g de citrato de 8-(2-hidroxifenoxi)octildietanolamonio, p.f. < 25°C. Karl Fisher: 0,171% de agua; análisis de combustión (con agua): % de C: 54,74 (calc.), 55,28 (hallado); % de H: 7,66 (calc.), 8,16 (hallado); % de N: 2,66 (calc.), 2,54 (hallado).

1e: Preparación de la sal de citrato del compuesto 4:

25 Citrato de 4-(6-(4-hidroxifenoxi)hexil)morfolina

30 Se trató una disolución de 9,97 g (49,8 mmol) de 4-benciloxifenol, 22,2 ml (34,9 g, 143 mmol) de 1,6-dibromohexano y 100 ml de etanol con 7,67 g (55,5 mmol) de carbonato de potasio y se calentó a reflujo durante 5,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25°C. A 25°C, se diluyó la mezcla de reacción solidificada con acetato de etilo y etanol, se filtró y se enjuagó con cantidades copiosas de acetato de etilo. Se recogió el filtrado y se concentró formando un sólido. Se aisló el sólido mediante filtración.

35 Se disolvieron los 4,20 g (11,6 mmol) de bromuro aislado anteriormente en 30 ml de tetrahidrofurano y se trataron con 2,20 ml (2,20 g, 25,3 mmol) de morfolina. Se calentó esta disolución a reflujo durante 4,5 horas. Se enfrió la suspensión resultante hasta 25°C, se agitó a 25°C durante 20 horas y se trató con 20 ml de hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se diluyó esta mezcla con 20 ml de hexanos/acetato de etilo 2:1. Se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con agua (3 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se decoloró con carbón vegetal y se concentró.

40 Se disolvieron los 4,27 g de bencil éter aislado anteriormente en 25 ml de etanol y 20 ml de acetato de etilo, se trataron con 0,32 g de paladio al 10% sobre carbón vegetal y se colocaron bajo 40×10^4 Pa de hidrógeno en un agitador Parr. Se usaron aproximadamente $13,8 \times 10^4$ Pa de hidrógeno a lo largo de hasta 20 horas. Se eliminó el catalizador mediante filtración a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado y se colocó a vacío durante más de 20 horas.

45 Se disolvió la 4-6-(4-hidroxifenoxi)hexilmorfolina (3,05 g, 10,9 mmol) aislada anteriormente en 60 ml de etanol, 20 ml de acetato de etilo y 20 ml de acetona con calentamiento. Se añadió esta disolución a una disolución caliente de 2,10 g de ácido cítrico y etanol. Se diluyó la mezcla con 50 ml de metil t-butil éter y se colocó en un congelador a -4°C. Se aisló el sólido que se formó mediante filtración dando 2,16 g de citrato de 4-6-(4-hidroxifenoxi)hexilmorfolinio, p.f. 125-7°C. Karl Fisher: 0,45% de agua; análisis de combustión (con agua): % de C: 55,79 (calc.), 55,47 (hallado); % de H: 7,07 (calc.), 7,03 (hallado); % de N: 2,96 (calc.), 2,92 (hallado).

1f: Preparación de la sal de citrato del compuesto 5:

Citrato de 4-(6-(2-hidroxifenoxi)hexil)morfolinio

50 La preparación es la misma que para el citrato del compuesto 1 excepto porque se usó 1,6-dibromohexano como agente alquilante. Se aislaron 10,11 g de compuesto 5, p.f. 76-80°C. Análisis de combustión: % de C: 55,70 (calc.), 56,11 (hallado); % de H: 7,08 (calc.), 7,22 (hallado); % de N: 2,95 (calc.), 2,86 (hallado); análisis de ¹H-RMN: (d6-DMSO): δ 8,6, sa, 5 H; δ 6,9, dd, 1H; δ 6,7, m, 3H; δ 3,9, t, 2H; δ 3,7, t, 4H; δ 2,8, ta, 4H; δ 2,7, t, 2H; δ 2,6, q, 4H; δ

1,7, p, 2H; δ 1,5, p, 2H; δ 1,4, p, 2H; δ 1,3, p, 2H.

1g. Preparación del compuesto 6:

8-(4-Hidroxifenoxi)octanamina

5 Se trató una mezcla de 4-benciloxifenol (10,23 gramos, 51,2 mmol) y 8-bromooctanoato de etilo (12,80 gramos, 51,0 mmol) en 200 ml de 2-butanona con 13,8 gramos de carbonato de potasio (100 mmol) y se calentó a reflujo durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción enfriada. Se combinó el filtrado con 100 ml de acetato de etilo y se lavó en secuencia con NaOH 2 N, agua, HCl 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente mediante evaporador rotatorio dando un sólido blanco como producto.

10 Se disolvieron los 18,53 gramos (50,1 mmol) del éster obtenido anteriormente en 200 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se añadió lentamente hidruro de aluminio y litio (1,9 gramos, 50 mmol) a través de un embudo de polvo. Se agitó esta mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas antes de enfriarse en un baño de hielo. Se añadió lentamente agua (2 ml) seguido por 6 ml de NaOH al 15% y entonces otros 2 ml de agua. Se agitó la mezcla durante la noche antes de la filtración. Se concentró el filtrado dando 16,3 gramos de producto.

15 Se disolvieron los 16,3 gramos (49,7 mmol) de alcohol obtenido anteriormente en una mezcla de 200 ml de cloruro de metileno y 10 ml de N,N-dimetilacetamida. Se añadió trietilamina (7,30 gramos, 72,3 mmol). Se enfrió la mezcla resultante en un baño de hielo antes de añadir cloruro de metanosulfonilo (7,39 gramos, 64,5 mmol). Entonces se calentó la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. Entonces se lavó la mezcla en secuencia con agua, HCl 1 N, agua, bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del disolvente proporcionó 21,25 gramos de producto.

20 Se disolvió el mesilato (20,50 gramos, 50,5 mmol) obtenido anteriormente en 100 ml de N,N-dimetilacetamida y se trató con azida de sodio (5,01 gramos, 77,1 mmol). Se calentó la mezcla a 120°C durante tres horas antes de enfriar hasta temperatura ambiente. Entonces se vertió la mezcla en 200 ml de agua, y se recogió la gran cantidad del sólido formado mediante filtración a vacío (17,25 gramos).

25 Se disolvió la azida (16,64 gramos, 47,1 mmol) obtenida anteriormente en 200 isopropanol y se trató con formiato de amonio (11,87 gramos, 188,4 mmol). Se calentó la mezcla hasta 60°C antes de añadir lentamente paladio sobre carbono (al 10% en peso, 1,0 gramo) a través de un embudo de polvo. Se agitó la reacción a 60°C durante una hora antes de enfriar hasta temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria obteniendo 13,09 gramos de sólidos. Se recrystalizó el sólido en etanol-agua proporcionando 8,90 gramos de producto puro de 8-(4-hidroxifenoxi)octanamina, p.f. 115-7°C. % de C: 70,85 (calc.), 70,53 (hallado); % de H: 9,77 (calc.), 9,92 (hallado); % de N: 5,90 (calc.), 5,67 (hallado); análisis de ^1H -RMN: (d6-DMSO): δ 6,7, AB, 4H; δ 3,8, t, 2H; δ 3,5, ta, 3H; δ 2,5, t, 2H; δ 1,6, p, 2H; δ 1,3, a, 10H.

1h. Preparación de la sal de citrato del compuesto 7:

Citrato de 4-(4-(2-hidroxifenoxi)butil)morfolinio:

35 La preparación es la misma que para el citrato del compuesto 1 excepto porque se usó 1,4-dibromobutano como agente alquilante. Se aislaron 6,32 g de compuesto 7, p.f. 97-9°C. Análisis de combustión: % de C: 54,17 (calc.), 54,11 (hallado); % de H: 6,59 (calc.), 6,61 (hallado); % de N: 3,16 (calc.), 3,08 (hallado); análisis de ^1H -RMN: (d6-DMSO): δ 6,9, dd, 1H; δ 6,7, m, 3H; δ 4,0, t, 2H; δ 3,7, t, 4H; δ 2,8, ta, 4H; δ 2,7, t, 2H; δ 2,6, q, 4H; δ 1,7, m, 4H.

1i: Preparación de la sal de clorhidrato del compuesto 8:

Clorhidrato de 6-(2-acetilfenoxi)-1-dimetilaminohexano

40 Se preparó una disolución de 9,32 g (68,5 mmol) de 2-hidroxiacetofenona, 11,3 ml (9,94 g, 68,5 mmol) de 6-dimetilamino-1-hexanol y 18,00 g (68,6 mmol) de trifetilfosfina en 70 ml de tetrahidrofurano (THF). Se añadió una disolución de 13,5 ml (13,86 g, 68,6 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) en 30 ml de THF a la disolución anterior a lo largo de aproximadamente 30 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 20 horas, se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se extrajo con cinco porciones de 50 ml de ácido clorhídrico acuoso al 1% y dos porciones de 30 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se llevaron los extractos acuosos combinados a pH=9,5 mediante la adición de hidróxido de sodio 10 N, y se extrajeron con tres porciones de 50 ml de acetato de etilo. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se diluyó la suspensión resultante con 10 ml de acetato de etilo y se eliminaron los sólidos mediante filtración a través de lana de vidrio. Se concentró la fase orgánica a vacío y se refrigeró. Se diluyeron los sólidos resultantes con aproximadamente 40 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10%, y se eliminó la fracción insoluble mediante filtración. Se llevó la disolución a pH=9 con hidróxido de sodio 1 N, se lavó con cuatro porciones de 30 ml de acetato de etilo y una porción de 30 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a vacío y se almacenó a -5°C. Se agitaron los sólidos resultantes en hexanos, y se eliminó la fracción insoluble mediante filtración. Se burbujeó ácido clorhídrico gaseoso a través del filtrado. Se eliminaron por decantación los hexanos de los sólidos resultantes, y se agitaron los sólidos en acetato de etilo durante aproximadamente 20 horas. Se recogieron estos sólidos

mediante filtración dando 5,77 g (28,1%) de clorhidrato de 6-(2-acetilfenoxi)-1-dimetilaminohexano como un polvo de color amarillo pálido. Punto de fusión 138-141°C. Análisis de combustión: % de C: 64,09 (calc.), 63,80 (hallado); % de H: 8,74 (calc.), 8,60 (hallado); % de N: 4,67 (calc.), 4,76 (hallado); % de Cl: 11,82 (calc.), 11,63 (hallado). Análisis de ¹H-RMN (d₆-DMSO): δ 10,8, sa, 1H; δ 7,6, dd, 1H; δ 7,5, dt, 1H; δ 7,1, d, 1H; δ 7,0, dt, 1H; δ 4,1, t, 2H; δ 3,0, m, 2H; δ 2,7, d, 6H; δ 2,5, s, 3H; δ 1,8, m, 2H; δ 1,7, m, 2H; δ 1,5, m, 2H, δ 1,4, m, 2H.

1j. Preparación del compuesto 9

El 7-bromoheptil 2-benciloxifenil éter puede prepararse de la misma manera que anteriormente a partir de 2-benciloxifenol y 1,7-dibromoheptano. Se calentó una suspensión de 16,49 g (149,7 mmol) de 2-isopropilimidazol, 28,80 g (76,33 mmol) de 7-bromoheptil-2-benciloxifenilo, 11,2 ml de trietilamina y 150 ml de dioxano hasta 80°C, provocando que todos los sólidos se disolvieran. Tras agitar durante 5 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25°C, se diluyó con 50 ml de metil t-butil éter y se filtró. Se diluyó el filtrado con metil t-butil éter y hexanos 2:1 y se lavó con agua (3 X 60 ml) y salmuera (1 X 40 ml). Se secó la fase orgánica (la superior) sobre sulfato de sodio concentrado.

Se disolvieron los 31,0 g brutos de bencil éter aislado anteriormente en etanol y se enfriaron hasta -4°C. Se aisló el sólido que se formó y se desechó. Se concentró el filtrado hasta la mitad del volumen (150 ml), se trató con 0,50 g de paladio al 10% sobre carbón vegetal y se colocó bajo 53 psig de hidrógeno en un agitador Parr. Se usaron aproximadamente 4 psig de hidrógeno a lo largo de hasta 40 horas. Se eliminó el catalizador mediante filtración a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado. Tras 2 días, se formó un sólido, se llevó a tolueno, se separó mediante filtración y se recristalizó en etanol/tolueno. Se sometió este sólido a destilación de Kugelrohr para eliminar la impureza de 2-isopropilimidazol a 66°C y 0,1 mm. Tras enfriar, se aislaron 5,89 g de (2-hidroxifenoxi)-heptil-2-isopropilimidazol, p.f. 93-4°C. Karl Fisher: 1,66% de agua; análisis de combustión (con agua): % de C: 70,92 (calc.), 70,20 (hallado); % de H: 8,96 (calc.), 8,80 (hallado); % de N: 8,71 (calc.), 8,52 (hallado); EM (M+1) 317; análisis de ¹H-RMN: (d₆-DMSO): δ 8,8, sa, 1H; δ 7,05, d, 1H; δ 6,9, dd, 1H; δ 6,8, d, 1H; δ 6,7, m, 3H; δ 3,9, m, 4H; δ 3,05, hept, 1H; δ 1,7, m, 4H; δ 1,3-1,5, m, 6H; δ 1,2, d, 6H.

1k. Preparación del compuesto 10

El compuesto puede prepararse mediante el mismo procedimiento que para el compuesto 9 usando 1,6-dibromohexano como agente alquilante y 2-metilimidazol. Se aislaron un total de 2,11 g de compuesto 10, p.f. 103-4°C. Análisis de combustión: % de C: 70,04 (calc.), 70,24 (hallado); % de H: 8,08 (calc.), 8,29 (hallado); % de N: 10,21 (calc.), 9,97 (hallado); análisis de ¹H-RMN: (d₆-DMSO): δ 8,8, sa, 1H; δ 7,0, d, 1H; δ 6,9, dd, 1H; δ 6,8, m, 3H; δ 6,7, d, 1H; δ 3,9, t, 2H; δ 3,85, t, 2H; δ 1,7, m, 4H; δ 1,45, p, 2H; δ 1,3, p, 2H.

1l. Preparación del compuesto 11

Se calentó una disolución de 10,0 g (47,8 mmol) de 8-bromo-1-octanol, 10,41 g (120 mmol) de morfolina y tetrahidrofurano a reflujo durante 3 h. Se trató la mezcla de reacción enfriada con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró dando 10,50 g de 4-(8-hidroxiocetil)morfolina.

Se disolvió la 4-(8-hidroxiocetil)morfolina bruta (2,0 g, 9,3 mmol) en cloruro de metileno y se trató con 10 ml de trietilamina (7,3 g, 72 mmol). Tras enfriar en un baño de hielo, se trató la mezcla con 1,28 g (11,2 mmol) de cloruro de metanosulfonilo agitando durante 1 h antes de calentar hasta 25°C. Tras agitar durante 2 horas, se diluyó la mezcla de reacción con disolución de bicarbonato de sodio acuosa y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró dando 2,4 g de mesilato bruto.

Se trató una disolución de 2,40 g (8,2 mmol) de mesilato de 8-morfolinooctilo bruto, 1,82 g (9,8 mmol) de 2-hidroxi-5-cloro-4-metilacetofenona y 30 ml de dimetilformamida con 2,26 g (16,4 mmol) de carbonato de potasio y 0,62 g (4,1 mmol) de yoduro de sodio. Se calentó la mezcla de reacción. Tras el tratamiento final y el tratamiento con cloruro de hidrógeno 1,0 M en etil éter, se aislaron 2,67 g de clorhidrato de 5-cloro-4-metil-2-(8-morfolin-4-ilooctiloxi)acetofenona, p.f. 75-6°C. Karl Fisher: 4,89% de agua; análisis de combustión: % de C: 57,34 (calc.), 56,42 (hallado); % de H: 8,11 (calc.), 8,3 (hallado); % de N: 3,18 (calc.), 3,81 (hallado); % de Cl: 16,12 (calc.), 16,72 (hallado); análisis de ¹H-RMN: (d₆-DMSO): δ 11,0, sa, 1H; δ 7,55, s, 1H; δ 7,2, s, 1H; δ 4,1, t, 2H; δ 3,9, m, 2H; δ 3,8, t, 2H; δ 3,0, m, 4H; δ 2,5, s, 3H; δ 2,5, m, 2H; δ 2,4, s, 3H; δ 1,8, p, 2H; δ 1,7, m, 2H; δ 1,45, m, 2H; δ 1,3, m, 6H.

Ejemplo 2

2A: Insulina-administración oral

Se prepararon composiciones de dosificación oral (v.o.) de compuesto de agente de administración e insulina de zinc humana (mínimo 26 UI/mg disponible de Calbiochem-Novabiochem Corp, La Jolla, CA) en agua desionizada. Normalmente, se añadieron 500 mg de compuesto de agente de administración a 1,5 ml de agua. Se agitó con vórtex la disolución, entonces se calentó (aproximadamente 37°C) y se sonicó. Se ajustó el pH a aproximadamente de 7 a 8,5 con NaOH o HCl. Se añadió NaOH adicional, si era necesario, para lograr una solubilidad uniforme, y volvió a ajustarse el pH a aproximadamente de 7 a 8,5. Entonces se añadió agua para llevar el volumen total a

aproximadamente 2,4 ml y se agitó con vórtex. Se añadieron aproximadamente 1,25 mg de insulina a partir de una disolución madre de insulina (15 mg/ml preparada a partir de 0,5409 g de insulina y 18 ml de agua desionizada, ajustando con HCl y NaOH a pH 8,15 y para obtener una disolución transparente usando 40 ml de HCl concentrado, 25 ml de NaOH 10 N y 50 ml de NaOH 1 N) a la disolución y se mezcló mediante inversión. La disolución puede usarse en el protocolo de dosificación inmediatamente, o alternativamente, la disolución puede colocarse en un baño de agua a 37°C durante una hora antes de la dosificación. La dosis de compuesto de agente de administración final, la dosis de insulina y las cantidades de volumen de dosis se enumeran a continuación en la tabla 1.

Los protocolos de toma de muestras y dosificación típicos fueron los siguientes. Se mantuvieron en ayunas ratas Sprague-Dawley macho que pesaban entre aproximadamente 200-250 g durante 24 horas y se les administró ketamina (44 mg/kg) y clorpromazina (1,5 mg/kg) 15 minutos antes de la dosificación y de nuevo según fuese necesario para mantener la anestesia. A un grupo de dosificación de cinco animales se le administró una de las disoluciones de dosificación. Para la dosificación oral, se adaptó un catéter Rusch 8 French de 11 cm a una jeringuilla de 1 ml con una punta de pipeta. Se cargó la jeringuilla con disolución de dosificación extrayendo la disolución a través del catéter, que entonces se secó con una toallita. Se colocó el catéter en el esófago dejando que 1 cm de tubo asomara de los incisivos. Se administró la disolución de dosificación presionando el émbolo de la jeringuilla.

Se recogieron muestras de sangre en serie de la arteria de la cola, normalmente a tiempo = 15, 30, 60, 120 y 180 minutos.

Se notifica en la tabla 1 el cambio en tanto por ciento en los niveles de glucosa con respecto al nivel inicial.

Tabla 1. Insulina-administración oral

Compuesto de agente de administración	Dosis de compuesto de agente de administración (mg/kg)	Dosis de insulina (mg/kg)	Volumen de dosis (ml/kg)	Niveles de glucosa en suero (% de cambio con respecto al nivel inicial $\pm$ DE)
1	200	0,5	2	0,3 $\pm$ 8,2
1	200	0,5	2	-5,9 $\pm$ 4,6
2	200	0,5	2	-10,8 $\pm$ 6,8
3	200	0,5	2	-9,8 $\pm$ 4
4	200	0,5	2	-2,3 $\pm$ 10,6
6	200	0,5	2	6,4 $\pm$ 17,1
7	200	0,5	2	-11,7 $\pm$ 3,4
8	200	0,5	2	-8,2 $\pm$ 9,5

Se repitió el procedimiento mencionado anteriormente con las siguientes modificaciones:

Se usaron ratas Sprague-Dawley macho que pesaban desde 250 hasta 300 g en vez de ratas que pesaban entre 200 y 250 g. Se alojaron todos los animales en jaulas de alambre. Se colocaron todos los animales en la sala en la que se realizó el experimento al menos 30 minutos antes del experimento. Se evitaron todas las voces y ruidos fuertes para reducir el estrés a los animales.

Las tiras de prueba usadas para determinar el nivel de glucosa en muestras de sangre sólo se expusieron a la luz cuando era necesario. Se almacenaron individualmente todas las tiras de prueba en viales cerrados excepto durante su uso.

Cuando se realizaba un control, se agitó vigorosamente la disolución control, se desechó la primera gota, se limpió la punta de la botella con una toallita Kimwipe y se aplicó una gota a una tira de prueba.

Se tomaron muestras de sangre a t=0, 15, 30, 45 y 60 minutos mediante la técnica de la mujer del granjero ("Farmer's Wife"). Se cortó cada cola de rata en la punta (aproximadamente 2 mm de la cola). La primera gota de sangre de la cola del animal no se usó para tomar una lectura de la glucemia. Se colocó una gota de sangre reciente de la punta de la cola de cada rata sobre la punta de una tira de prueba.

Tras los niveles iniciales, se dosificaron los animales por vía oral mientras estaban completamente conscientes. No se les administró anestesia.

2B: Administración oral de ribonucleasa A biotinilada (bARNasa A)

Se preparan mediante mezclado disoluciones de dosificación por sonda oral (v.o.) de compuesto de agente de administración y bARNasa A (Sigma (Milwaukee, WI): ribonucleasa A tipo XII-A de páncreas bovino) en agua desionizada. Se prepara una disolución del compuesto de agente de administración. Se prepara la disolución de compuesto de agente de administración en tampón fosfato y se agita. Si es necesario, se ajusta el pH de la mezcla hacia arriba mediante la adición de alícuotas de NaOH de una normalidad apropiada hasta que el compuesto de agente de administración se disuelve completamente. El pH final del compuesto de agente de administración

disuelto es de entre 7,5 y 9,5. Se preparan las disoluciones de dosificación finales mezclando 9 volúmenes de la disolución del compuesto de agente de administración con 1 volumen de una disolución madre de bARNasa A (20 mg de bARNasa A en solución salina tamponada con fosfato (PBS)). Las concentraciones finales son compuesto de agente de administración 150 mg/ml y bARNasa A 2 mg/ml.

- 5 Los protocolos de toma de muestras y dosificación son los siguientes. Se mantuvieron en ayunas ratas Sprague-Dawley macho que pesaban 200-250 g durante 24 horas y se les administró ketamina (44 mg/kg) y clorpromazina (1,5 mg/kg) 15 minutos antes de la dosificación y de nuevo según fuese necesario para mantener la anestesia. A un grupo de dosificación de cinco animales se le administró una de las disoluciones de dosificación de la siguiente manera. Se adaptó un catéter Rusch 8 French de 11 cm a una jeringuilla de 1 ml con una punta de pipeta. Se cargó la jeringuilla con disolución de dosificación extrayendo la disolución a través del catéter, que entonces se secó con una toallita. Se colocó el catéter en el esófago dejando que 1 cm de tubo asomara de los incisivos. Se administró la disolución de dosificación presionando el émbolo de la jeringuilla. Se recogieron muestras de sangre en serie de la arteria de la cola, normalmente a 15, 30, 60, 120 y 180 minutos. Se cuantifican las concentraciones de bARNasa A séricas mediante un inmunoensayo modificado tal como se describe a continuación.

15 Biotinilación de ribonucleasa A

- Para marcar cada una de las moléculas de ARNasa A con una molécula de biotina, la razón de la biotina activada se mantiene a 3 moles de biotina/1 mol de ARNasa A. En una reacción de biotinilación representativa, se disuelven 500 mg de ARNasa A en 20 ml de NaHCO₃ 50 mM, pH 7,6. Se añaden 57,08 mg de biotina EZ-Link Sulfo-NHS-LC-LC (Pierce Chemical Company, Rockford, IL) a la disolución, se disuelven y se deja reposar en hielo durante 2 horas. Entonces se dializa la mezcla de reacción (membrana de diálisis de punto de corte de 10.000 PM (Pierce, Rockford, Illinois)) frente a 4 litros de PBS a 4°C durante la noche. Se coloca la mezcla de reacción en 4 litros de PBS nuevo y se dializa durante 4 horas adicionales. Se separa la bARNasa A dializada de la membrana de diálisis, se diluye hasta un volumen final de 25 ml con PBS (concentración final de bARNasa A = 20 mg/ml) y se almacena a 4°C.

25 Ensayo de los niveles séricos de bARNasa A administrada por vía oral

- En general, se colocan alícuotas de 100 µl de los sueros de rata recogidos a los diversos puntos de tiempo en los pocillos apropiados de placas de poliestireno recubiertas con estreptavidina de unión a reactivo de 96 pocillos (Pierce). Tras un periodo de incubación de 2 horas, se lavan las placas y entonces se incuban con un anticuerpo policlonal de conejo anti-ARNasa A (Chemicon, Pittsburgh, PA). Tras lavar, se incuban las placas durante 2 horas con un anticuerpo policlonal de cabra anti-IgG de conejo (Chemicon, Pittsburgh, PA) conjugado con fosfatasa alcalina. Se lavan las placas tras la incubación y se detecta la cantidad de bARNasa A capturada inicialmente mediante la adición de fosfato de para-nitrofenilo (un sustrato para la fosfatasa alcalina) (Pierce, Rockford, Illinois). Se cuantifica la cantidad de bARNasa A que circula en los sueros de rata originales mediante comparación con una curva patrón de bARNasa A que se extiende desde 1000-0,1 ng/ml en quince diluciones de dos veces. Se facilita el máximo $\pm$ desviación estándar en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2-Administración oral de ARNasa

Compuesto de agente de administración	Dosis de compuesto de agente de administración (mg/kg)	Dosis de bARNasa (mg/kg)	Volumen de dosis (ml/kg)	Suero pico medio, ng/ml
---------------------------------------	--	--------------------------	--------------------------	-------------------------

2c: Administración oral de BIBN4096BS

- Se prepararon en agua disoluciones de dosificación por sonda oral (v.o.) de compuesto de agente de administración y el antagonista del péptido relacionado con el gen de calcitonina, 1-piperidincarboxamida, N-[2-[[[5-amino-1-[[4-(4-piridinil)-1-piperazinil]carbonil]pentil]amino]-1-[(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)metil]-2-oxoetil]-4(1,4-dihidro-2-oxo-3(2H)-quinazolinil)-[R-(R*,S*)]- (BIBN4096BS). Normalmente, se preparó en agua una disolución del compuesto de agente de administración y se agitó. Se prepararon las disoluciones de dosificación finales mezclando el compuesto de agente de administración con una disolución madre de BIBN4096BS y diluyendo hasta el volumen deseado (habitualmente 1,0 ml). Si es necesario, se ajustó el pH de la mezcla mediante la adición de alícuotas de disolución de ácido clorhídrico acuoso de una normalidad apropiada hasta que el pH final del compuesto de agente de administración disuelto era inferior a 7,0. Las cantidades de compuesto final por dosis eran de 25 mg/kg de BIBN4096BS y 200 mg/kg de compuesto de agente de administración en un volumen total de 1 ml/kg.

- Los protocolos de toma de muestras y dosificación típicos fueron los siguientes. Se mantuvieron en ayunas ratas Sprague-Dawley macho que pesaban entre 200-250 g durante 24 horas y se les administró ketamina (44 mg/kg) y clorpromazina (1,5 mg/kg) 15 minutos antes de la dosificación. A un grupo de dosificación de cinco animales se le administró una de las disoluciones de dosificación. Para dosificación por sonda oral (v.o.), se adaptó un catéter Rusch 8 French de 11 cm a una jeringuilla de 1 ml con una punta de pipeta. Se cargó la jeringuilla con disolución de dosificación extrayendo la disolución a través del catéter, que entonces se secó con una toallita. Se colocó el catéter en el esófago dejando que 1 cm de tubo asomara de los incisivos. Se administró la disolución de dosificación

- 5 presionando el émbolo de la jeringuilla. Se recogieron muestras de sangre en serie de la arteria de la cola, normalmente a tiempo = 15, 30, 60, 120 y 180 minutos. Se cuantificaron las concentraciones de BIBN4096BS en plasma usando un método de ensayo de cromatografía de líquidos/espectrometría de masas/espectrometría de masas usando detección UV. El intervalo convencional para el ensayo era de 5-2.000 ng/ml. Estudios previos indicaron valores de nivel inicial de aproximadamente 10 ng/ml. Se notifica el máximo a continuación en la tabla 3.

Tabla 3. Administración oral de BIBN4096BS

Compuesto de agente de administración	Dosis de compuesto de agente de administración (mg/kg)	Dosis de BIBN4096BS (mg/kg)	Volumen de dosis (ml/kg)	Suero pico medio $\pm$ de, ng/ml
1 (Citrato)	200	25	1	540 $\pm$ 521
1 (Citrato)	200	25	1	148 $\pm$ 119
1 (Citrato)	200	25	1	117 $\pm$ 76
1 (Citrato)	200	25	1	277 $\pm$ 332
1 (Citrato)	200	25	1	66 $\pm$ 7
1 (Citrato)	200	25	1	153 $\pm$ 158
1 (Mesilato)	200	25	1	408 $\pm$ 340
1 (Mesilato)	200	25	1	608 $\pm$ 552
2	200	25	1	428 $\pm$ 340
2	200	25	1	352 $\pm$ 248
2	200	25	1	416 $\pm$ 438
2	200	25	1	756 $\pm$ 381
3	200	25	1	166 $\pm$ 159
3	200	25	1	451 $\pm$ 156
3	200	25	1	139 $\pm$ 150
3	200	25	1	131 $\pm$ 114
4	200	25	1	70 $\pm$ 39
4	200	25	1	59 $\pm$ 26
6	200	25	1	35 $\pm$ 32
6	200	25	1	77 $\pm$ 35
6	200	25	1	69 $\pm$ 61
7	200	25	1	48 $\pm$ 49
7	200	25	1	12 $\pm$ 10
8	200	25	1	59 $\pm$ 35
8	200	25	1	115 $\pm$ 110
8	200	25	1	93 $\pm$ 105
8	200	25	1	79 $\pm$ 32

2d. Administración oral de daptomicina

2d. Daptomicina-administración oral/intracolónica

- 10 Se prepararon disoluciones de dosificación que contenían un compuesto de agente de administración y daptomicina (Cubist Pharmaceuticals, Cambridge, MA) en solución salina normal al 0,9%. Se preparó una disolución del compuesto o bien con la sal de sodio del compuesto o bien convirtiendo el ácido libre en su sal de sodio. Se convirtió el ácido libre del compuesto de agente de administración en la sal de sodio con un equivalente de hidróxido de sodio. Se agitó con vórtex esta mezcla y se colocó en un sonicador (aproximadamente 37°C). Se ajustó el pH a aproximadamente 7,0-7,5 con HCl o NaOH acuoso. Se añadió NaOH adicional, si era necesario, para lograr una
- 15 solubilidad uniforme, y volvió a ajustarse el pH. Se agitó con vórtex la mezcla para producir una disolución uniforme, usando también sonicación si era necesario. Se mezcló la disolución de compuesto de agente de administración con daptomicina de una disolución madre (200 mg de daptomicina/ml en solución salina normal al 0,9% y se ajustó el pH, si era necesario, a entre 6,0-7,0 con NaOH o HCl). Se almacenó la disolución madre congelada (-20°C) envuelta en papel de aluminio, entonces se descongeló y se calentó gradualmente hasta aproximadamente 25°C antes de usarla. Se agitó con vórtex la mezcla de agente de administración-daptomicina a baja velocidad para producir una disolución uniforme. Se ajustó el pH a aproximadamente 7,0-7,5 con NaOH acuoso. Entonces se diluyó la disolución con solución salina normal al 0,9% hasta el volumen (habitualmente 2,0 ml) y concentración deseados y se almacenó envuelta en papel de aluminio antes de usarla. Las dosis de compuesto de agente de administración y daptomicina finales, y los volúmenes de dosis se enumeran a continuación en la tabla 4.
- 20
- 25 Los protocolos de toma de muestras y dosificación típicos fueron los siguientes. Se mantuvieron en ayunas ratas Sprague-Dawley macho que pesaban entre 200-250 g durante 24 horas y se anestesiaron con ketamina (44 mg/kg) y torazina (1,5 mg/kg) 15 minutos antes de la dosificación y de nuevo según fuese necesario para mantener la anestesia. A un grupo de dosificación de cinco animales se le administró una de las disoluciones de dosificación. Para dosificación por sonda oral (v.o.), se adaptó un catéter Rusch 8 French de 11 cm a una jeringuilla de 1 ml con una punta de pipeta. Se cargó la jeringuilla con disolución de dosificación extrayendo la disolución a través del
- 30

catéter, que entonces se secó con una toallita. Se colocó el catéter en el esófago dejando que 1 cm de tubo asomara de los incisivos. Se administró la disolución presionando el émbolo de la jeringuilla. Para dosificación intracolónica (i.c.), se adaptó un catéter 8 fr Rusch, de 7,5 cm, a una jeringuilla de 1 ml con una punta de pipeta. Se insertó el catéter de dosificación en el colon a través del ano hasta que el tubo ya no era visible. Se introdujo lentamente la disolución de dosificación en el colon presionando el émbolo de la jeringuilla.

Se recogieron muestras de sangre de rata heparinizada mediante la arteria ventral de la cola, normalmente a 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 2,0 y 4,0 horas tras la dosificación, y se almacenaron en hielo. Entonces se hicieron girar (centrifugaron) las muestras de sangre a 11.500 rpm durante 4 minutos a 4°C para obtener el plasma (sobrenadante), que se almacenó a -70°C. Se midieron las concentraciones de daptomicina en plasma mediante HPLC en fase inversa isocrática, manteniendo las muestras a 4°C durante el análisis. Estudios de plasma de blanco muestran valores de nivel inicial de cero.

Se calculó el promedio de los resultados de los animales en cada grupo para cada punto de tiempo y el más alto de estos promedios (es decir, concentración de daptomicina pico media, $C_{m\acute{a}x}$) se notifica a continuación en la tabla 4.

Tabla 4. Daptomicina-administración oral/intracolónica

Compuesto de agente de administración	Vía de dosificación	Dosis de compuesto de agente de administración (mg/kg)	Dosis de daptomicina (mg/kg)	Volumen de dosis (ml/kg)	$C_{m\acute{a}x}$ en plasma media [daptomicina] $\pm$ DE, μ g/ml
1	oral	200	50	2	13,7 $\pm$ 5,6
2	oral	200	50	2	15,3 $\pm$ 9
3	oral	200	50	2	11,1 $\pm$ 5,9
5	oral	200	50	2	15,76 $\pm$ 3,4
5	oral	200	50	2	5,9 $\pm$ 1,9
5	oral	200	50	2	13,6 $\pm$ 7,54

*AUC = AUC_{0- ∞} total

**AUC = AUC_{0-4h}

2e. Administración oral de análogo de factor de liberación de hormona de crecimiento humana (trans-3-henxenoil hGRF NH₂)

Se prepararon composiciones de dosificación oral (v.o.) de compuesto de agente de administración y análogo de GRF g (disponible de Theratechnologies, Quebec Canadá patente estadounidense n.º 5.861.379 y patente estadounidense n.º 6.020.311) en agua desionizada. Normalmente, se añadieron 500 mg de compuesto de agente de administración a 1,5 ml de agua. Se convirtió la base libre del compuesto de agente de administración en la sal agitando la disolución resultante y añadiendo un equivalente de cloruro de hidrógeno. Se agitó con vórtex la disolución, entonces se calentó (a aproximadamente 37°C) y se sonicó. Se ajustó el pH a aproximadamente de 7 a 8,5 con NaOH o HCl. Se añadió NaOH o HCl adicional, si era necesario, para lograr una solubilidad uniforme, y volvió a ajustarse el pH a aproximadamente de 7 a 8,5. Entonces se añadió agua para llevar el volumen total hasta aproximadamente 2,4 ml y se agitó con vórtex. Se añadieron aproximadamente 25 mg de disolución madre de análogo de GRF (50 mg/ml preparados a partir de 100 mg de análogo de GRF y 2 ml de agua desionizada, ajustando con HCl a pH 4,0) a la disolución y se mezcló mediante inversión. Se usó inmediatamente la disolución en el protocolo de dosificación, o alternativamente, se colocó la disolución en un baño de agua a 37°C durante una hora antes de la dosificación.

Los protocolos de toma de muestras y dosificación típicos fueron los siguientes. Se mantuvieron en ayunas ratas Sprague-Dawley macho que pesaban entre aproximadamente 200-250 g durante 24 horas y se les administró ketamina (44 mg/kg) y torazina (1,5 mg/kg) 15 minutos antes de la dosificación y de nuevo según fuese necesario para mantener la anestesia. A un grupo de dosificación de cinco animales se le administró una de las disoluciones de dosificación. Para dosificación oral, se adaptó un catéter Rusch 8 French de 11 cm a una jeringuilla de 1 ml con una punta de pipeta. Se cargó la jeringuilla con disolución de dosificación extrayendo la disolución a través del catéter, que entonces se secó con una toallita. Se colocó el catéter en el esófago dejando que 1 cm de tubo asomara de los incisivos. Se administró la disolución presionando el émbolo de la jeringuilla.

Se recogieron muestras de sangre en serie de la arteria de la cola, normalmente a tiempo = 0, 15, 30, 60 y 120 minutos. Se determinaron los niveles de análogo de GRF en plasma mediante RIA (primer anticuerpo Peninsula Labs, RIN 8061; segundo anticuerpo Linco Research Labs, 5060-10). Se midieron las concentraciones de análogo de GRF en plasma (pg/ml) para cada punto de tiempo para cada uno de los cinco animales en cada grupo de dosificación. Se calculó el promedio de los cinco valores para cada punto de tiempo y se representaron gráficamente los resultados como concentración de análogo de GRF plasmática frente al tiempo. Se notifica el máximo (pico) a continuación en la tabla 6.

Tabla 5. Administración de análogo de factor de liberación de hormona de crecimiento humana (trans-3-henenoil hGRF NH₂)

Compuesto de agente de administración	Vía de dosificación	Dosis de compuesto de agente de administración (mg/kg)	Dosis de hGRF (mg/kg)	Volumen de dosis (ml/kg)	C _{máx.} en plasma media $\pm$ de, μ g/ml
1 (Citrato)	oral	200	10	2	194 $\pm$ 388
1 (Mesilato)	oral	200	10	2	1,21 $\times 10^5 \pm 1,45 \times 10^5$
1 (Mesilato)	oral	200	10	2	1,84 $\times 10^4 \pm 4544$
1 (Mesilato)	oral	200	10	2	1,39 $\times 10^4 \pm 5237$
1 (Mesilato)	oral	200	10	2	2,69 $\times 10^3 \pm 1,19 \times 10^4$
2	oral	200	10	2	1,57 $\times 10^3 \pm 1,37 \times 10^5$
2	oral	200	10	2	1,92 $\times 10^3 \pm 1,66 \times 10^5$
2	oral	200	10	2	1,46 $\times 10^3 \pm 1,26 \times 10^5$
3	oral	200	10	2	781 $\pm$ 1469
3	oral	200	10	2	1,43 $\times 10^3 \pm 1,19 \times 10^5$
3	oral	200	10	2	2,28 $\times 10^3 \pm 1,09 \times 10^5$
3	oral	200	10	2	2,10 $\times 10^4 \pm 1,53 \times 10^4$
5	oral	200	10	2	22,709 $\pm$ 13,067
5	oral	200	10	2	1,78 $\times 10^4 \pm 3,20 \times 10^4$
5	oral	200	10	2	4911 $\pm$ 3250
5	oral	200	10	2	1,43 $\times 10^4 \pm 1,39 \times 10^4$
5	oral	200	10	2	8,12 $\times 10^4 \pm 1,63 \times 10^5$
10	oral	200	10	2	3848 $\pm$ 995

2f. Interferón-administración oral

- Se prepararon disoluciones de dosificación de compuesto de agente de administración e interferón alfacon-1 (IFN) (disponible como Infergen de InterMune, Inc. de Brisbane, CA) en agua desionizada. Se convirtió el ácido libre del compuesto de agente de administración en la sal de sodio con un equivalente de hidróxido de sodio. Normalmente, se preparó una disolución del compuesto de agente de administración en agua y se agitó, añadiendo un equivalente de hidróxido de sodio (1,0 N) cuando se preparaba la sal de sodio. Se agitó con vórtex esta mezcla y se colocó en un sonicador (aproximadamente 37°C). Se ajustó el pH a aproximadamente de 7,0 a 8,5 con NaOH acuoso. Se agitó con vórtex la mezcla para producir una suspensión o disolución uniforme, usando también sonicación y calor si era necesario. Se añadió NaOH adicional, si era necesario, para lograr una solubilidad uniforme, y volvió a ajustarse el pH a aproximadamente de 7,0 a 8,5. Se mezcló la disolución de compuesto de agente de administración con una disolución madre de IFN (de aproximadamente 22,0 a 27,5 mg/ml en solución salina tamponada con fosfato) y diluyendo hasta el volumen deseado (habitualmente 3,0 ml). Las dosis de compuesto de agente de administración e IFN finales, y los volúmenes de dosis se enumeran a continuación en la tabla 6.

- Los protocolos de toma de muestras y dosificación típicos fueron los siguientes. Se mantuvieron en ayunas ratas Sprague-Dawley macho que pesaban entre 200-250 g durante 24 horas y se les administró ketamina (44 mg/kg) y clorpromazina (1,5 mg/kg) 15 minutos antes de la dosificación y de nuevo según fuese necesario para mantener la anestesia. A un grupo de dosificación de cinco animales se le administró una de las disoluciones de dosificación. Se adaptó un catéter Rusch 8 French de 11 cm a una jeringuilla de 1 ml con una punta de pipeta. Se cargó la jeringuilla con disolución de dosificación extrayendo la disolución a través del catéter, que entonces se secó con una toallita. Se colocó el catéter en el esófago dejando que 1 cm de tubo asomara de los incisivos. Se administró la disolución presionando el émbolo de la jeringuilla.

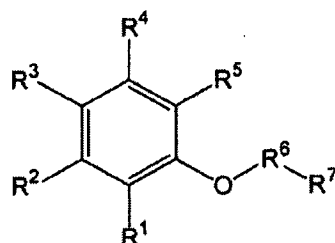
- Se recogieron muestras de sangre en serie de la arteria de la cola, normalmente a tiempo = 0,15, 30, 45, 60 y 90 minutos. Se cuantificaron las concentraciones de IFN séricas usando un kit de inmunoensayo Cytoscreen para IFN-alfa humano (n.º de catálogo; KHC4012 de Biosource International, Camarillo, CA). Estudios previos indicaron valores de nivel inicial de aproximadamente cero. Se calculó el promedio de los resultados de los animales en cada grupo para cada punto de tiempo. Se notifica el máximo de estos promedios (es decir, la concentración de IFN sérica pico media) a continuación en la tabla 6.

30 Tabla 6. Interferón-administración oral

Compuesto de agente de administración	Dosis de compuesto de agente de administración (mg/kg)	Dosis de IFN (mg/kg)	Volumen de dosis (ml/kg)	[IFN] sérica pico media $\pm$ de
8	200	1	1	0 $\pm$ 0

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula del compuesto A o una sal del mismo,



Compuesto A

en la que

- (a) R^1 es $-OH$,

R^2-R^5 son independientemente hidrógeno o halógeno,

R^6 es alquileo C_1-C_{16} no sustituido, alquenileno C_2-C_{16} sustituido o no sustituido, alquinileno C_2-C_{16} sustituido o no sustituido, arileno C_5-C_{16} sustituido o no sustituido, (alquil C_1-C_{16}) arileno o aril(alquileo C_1-C_{16}) sustituido o no sustituido, en los que las sustituciones se seleccionan de alquilo C_1-C_7 y cicloalquilo C_1-C_7 ;

R^7 es $-NR^{18}R^{19}$ o $-N^+N^{18}R^{19}R^{20}Y^-$;

R^{18} y R^{19} son independientemente hidrógeno, oxígeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_{16} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{16} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{16} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, arilcarbonilo sustituido o no sustituido, alcanosulfinilo sustituido o no sustituido, arilsulfinilo sustituido o no sustituido, alcanosulfonilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, alcóxicarbonilo sustituido o no sustituido, o ariloxicarbonilo sustituido o no sustituido, o anillo heterocíclico C_5-C_7 sustituido o no sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan de halógeno y $-OH$, o R^{18} y R^{19} se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros interrumpido opcionalmente con un grupo oxo y que está no sustituido o sustituido con alquilo C_1-C_6 , alcóxilo C_1-C_6 , arilo, arilóxilo o un anillo carbocíclico; y

R^{20} es hidrógeno, alquilo C_1-C_{16} , alquenilo C_2-C_{16} , alquinilo C_2-C_{16} , arilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcanosulfinilo, arilsulfinilo, alcanosulfonilo, arilsulfonilo, alcóxicarbonilo o ariloxicarbonilo;

Y es haluro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, alcóxilo, perclorato, tetrafluoroborato, carboxilato, mesilato, fumarato, malonato, succinato, tartrato, acetato, gluconato o maleato;

- (b) R^2 es $-OH$,

R^1 y R^3-R^5 son independientemente hidrógeno o halógeno,

R^6 , R^7 y $R^{18}-R^{20}$ son tal como se definió anteriormente, o

- (c) R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente H , $-OH$, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_1-C_4 , alcóxilo C_1-C_4 , $-C(O)R^8$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$ o $-N^+R^9R^{10}R^{11}(Y^-)$;

R^8 es hidrógeno, $-OH$, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_4 sustituido con halógeno u $-OH$, alquenilo C_2-C_4 no sustituido o sustituido con halógeno u $-OH$, o $-NR^{14}R^{15}$,

R^9 , R^{10} y R^{11} son independientemente hidrógeno, oxígeno, alquilo C_1-C_4 no sustituido o sustituido con halógeno u $-OH$, o alquenilo C_2-C_4 no sustituido o sustituido con halógeno u $-OH$;

R^5 es H , $-OH$, $-NO_2$, halógeno, CF_3 , $-NR^{14}R^{15}$, $-N^+R^{14}R^{15}R^{16}(Y^-)$, amida, alcóxilo C_1-C_{12} , alquilo C_1-C_{12} , alquenilo C_2-C_{12} , carbamato, carbonato, urea o $-C(O)R^{22}$; R^5 está sustituido opcionalmente con halógeno, $-OH$, $-SH$ o $-COOH$; R^5 está interrumpido opcionalmente por O , N , S o $-C(O)-$;

R^{14} , R^{15} y R^{16} son independientemente H o alquilo C_1-C_{10} ;

R^{22} es H , alquilo C_1-C_6 , $-OH$ o $-NR^{14}R^{15}$;

Y es tal como se definió anteriormente;

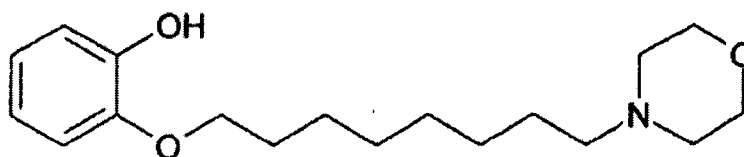
R^6 es tal como se definió anteriormente,

R^7 es $-NR^{18}R^{19}$,

R^{18} y R^{19} son independientemente alquilo C_1 - C_4 sustituido con $-OH$;

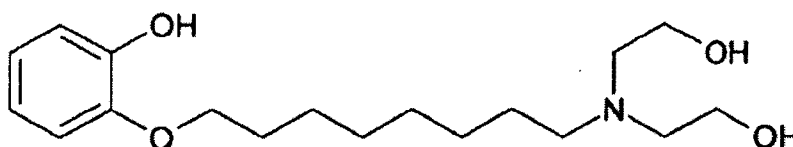
5 con (A) la condición de que o bien (i) como máximo uno de R^2 y R^4 es halógeno o bien (ii) R^6 no es un alquilenos C_1 - C_{10} ; y (B) como máximo uno de R^1 y R^5 es alquilo.

2. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos 1-11:



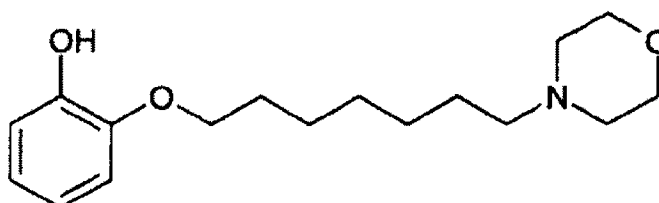
4-(8-(2-hidroxifenoxi)octil)morfolina

Compuesto 1



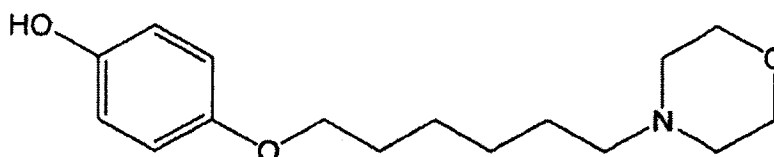
8-(2-hidroxifenoxi)octildietanolamina

Compuesto 2



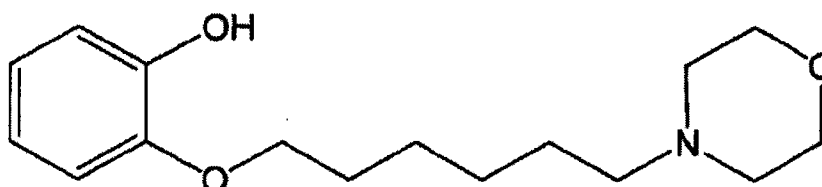
4-(7-(2-hidroxifenoxi)heptil)morfolina

Compuesto 3



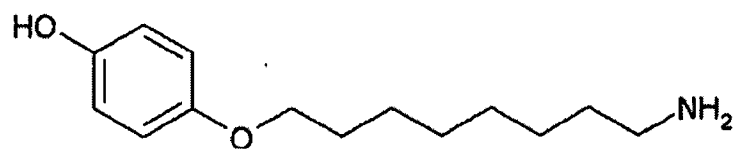
4-(6-(4-hidroxifenoxi)hexil)morfolina

Compuesto 4



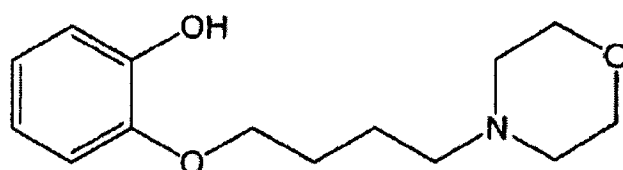
4-(6-(2-hidroxifenoxi)hexil)morfolina

Compuesto 5



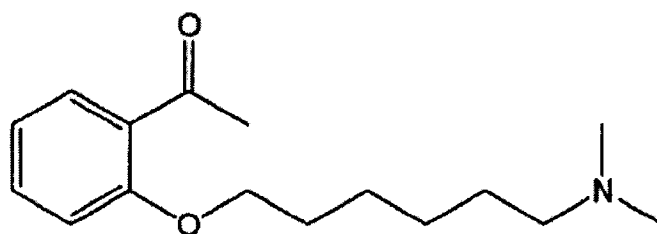
8-(4-hidroxifenoxi)-octanamina

Compuesto 6



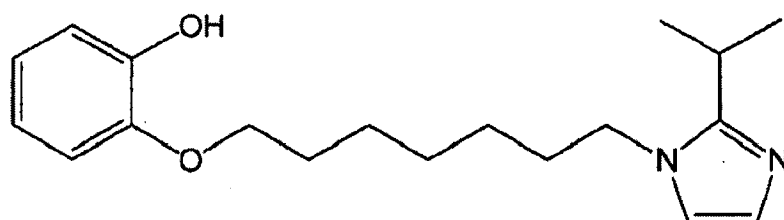
4-(4-(2-hidroxifenoxi)butil)morfolina

Compuesto 7



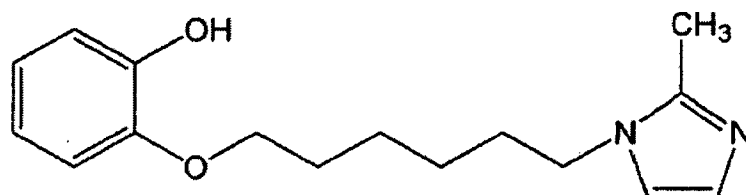
6-(2-acetilfenoxi)-1-dimetilaminohexano

Compuesto 8



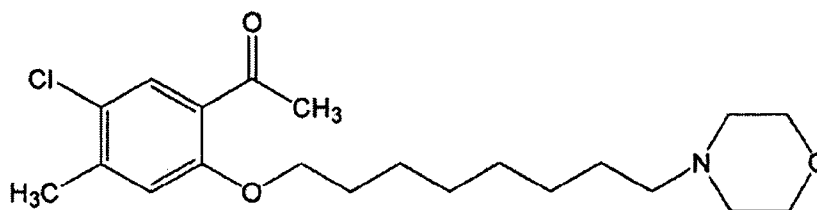
7-(2-hidroxifenoxi)-heptil-2-isopropilimidazol

Compuesto 9



6-(2-hidroxifenoxi)-hexil-2-metilimidazol

Compuesto 10

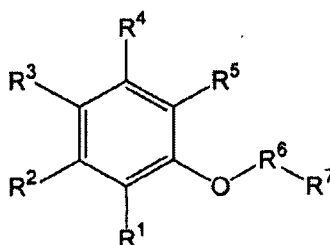


5-cloro-4-metil-2-(8-morfolin-4-iloctiloxi)acetofenona

Compuesto 11.

3. Composición farmacéutica que comprende:

- 5 (A) un principio biológicamente activo; y
(B) al menos un compuesto que tiene la fórmula del compuesto A o una sal del mismo;



Compuesto A

en la que

- 10 (a) R^1, R^2, R^3 y R^4 son independientemente H, -OH, halógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, -C(O)R⁸, -NO₂, -NR⁹R¹⁰ o -N⁺R⁹R¹⁰R¹¹(Y);
- R^8 es hidrógeno, -OH, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₄ sustituido con halógeno u -OH, alquenilo C₂-C₄ no sustituido o sustituido con halógeno u -OH, o -NR¹⁴R¹⁵,
- 15 R^9, R^{10} y R^{11} son independientemente hidrógeno, oxígeno, alquilo C₁-C₄ no sustituido o sustituido con halógeno u -OH, o alquenilo C₂-C₄ no sustituido o sustituido con halógeno u -OH;
- Y es haluro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, alcoxilo, perclorato, tetrafluoroborato, carboxilato, mesilato, fumarato, malonato, succinato, tartrato, acetato, gluconato o maleato;
- 20 R^5 es H, -OH, -NO₂, halógeno, CF₃, -NR¹⁴R¹⁵, -N⁺R¹⁴R¹⁵R¹⁶(Y), amida, alcoxilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, carbamato, carbonato, urea o -C(O)R²²; R^5 está sustituido opcionalmente con halógeno, -OH, -SH o -COOH; R^5 está interrumpido opcionalmente por O, N, S o -C(O)-;
- R^{14}, R^{15} y R^{16} son independientemente H o alquilo C₁-C₁₀;
- R^{22} es H, alquilo C₁-C₆, -OH o NR¹⁴R¹⁵;
- 25 R^6 es alquilenilo C₁-C₁₆ sustituido o no sustituido, alquenileno C₂-C₁₆ sustituido o no sustituido, alquinileno C₂-C₁₆ sustituido o no sustituido, arileno C₅-C₁₆ sustituido o no sustituido, (alquil C₁-C₁₆)arileno sustituido o no sustituido o aril(alquilenilo C₁-C₁₆) sustituido o no sustituido, en los que las sustituciones se seleccionan de alquilo C₁-C₇ y cicloalquilo C₁-C₇;
- R^7 es -NR¹⁸R¹⁹ o -N⁺N¹⁸R¹⁹R²⁰Y;
- 30 R^{18} y R^{19} son independientemente hidrógeno, oxígeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₁₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₁₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, arilcarbonilo sustituido o no sustituido, alcanosulfinilo sustituido o no sustituido, arilsulfinilo sustituido o no sustituido, alcanosulfonilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, o ariloxicarbonilo sustituido o no sustituido, o anillo heterocíclico C₅-C₇ sustituido o no sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan de halógeno y -OH, y
- 35 R^{20} es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₆, alquenilo C₂-C₁₆, alquinilo C₂-C₁₆, arilo, alquilcarbonilo,

arilcarbonilo, alcanosulfinilo, arilsulfinilo, alcanosulfonilo, arilsulfonilo, alcoxicarbonilo o ariloxicarbonilo.

4. Composición según la reivindicación 3, en la que el principio biológicamente activo comprende al menos una proteína, un polipéptido, un péptido, una hormona, un polisacárido, un mucopolisacárido, un hidrato de carbono o un lípido.
5. Composición según la reivindicación 3, en la que el principio biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en: BIBN-4096BS, hormonas de crecimiento, hormonas de crecimiento humanas, hormonas de crecimiento humanas recombinantes (rhGH), hormonas de crecimiento bovinas, hormonas de crecimiento porcinas, hormonas liberadoras de hormona de crecimiento, factor liberador de hormona de crecimiento, interferones, interferón α , interferón β , interferón γ , interleucina-1, interleucina-2, insulina, insulina porcina, insulina bovina, insulina humana, insulina recombinante humana, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), IGF-1, heparina, heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular, heparina de ultrabajo peso molecular, calcitonina, calcitonina de salmón, calcitonina de anguila, calcitonina humana; eritropoyetina (EPO), péptido natriurético auricular, antígenos, anticuerpos monoclonales, somatostatina, inhibidores de proteasas, adrenocorticotropina, hormona liberadora de gonadotropina, oxitocina, hormona liberadora de hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante, glucocerebrosidasa, trombopoyetina, filgrastim, prostaglandinas, ciclosporina, vasopresina, cromolina sódica, cromoglicato de sodio, cromoglicato de disodio, vancomicina, desferrioxamina (DFO), hormona paratiroidea (PTH), fragmentos de PTH, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, vitaminas; análogos, fragmentos, miméticos y derivados modificados con polietilenglicol (PEG) de estos compuestos; y cualquier combinación de los mismos.
6. Composición según la reivindicación 3, en la que el principio biológicamente activo comprende insulina, BIBN-4096BS, calcitonina, hormona paratiroidea, eritropoyetina, hormonas de crecimiento o combinaciones de los mismos.
7. Composición según la reivindicación 3, en la que el principio biológicamente activo comprende BIBN-4096BS.
8. Composición según la reivindicación 3, en la que el principio biológicamente activo comprende insulina.
9. Forma unitaria de dosificación que comprende:
 - (A) la composición según la reivindicación 3; y
 - (B) (a) un excipiente,
 - (b) un diluyente,
 - (c) un disgregante,
 - (d) un lubricante,
 - (e) un plastificante,
 - (f) un colorante,
 - (g) un vehículo de dosificación, o
 - (h) cualquier combinación de los mismos.
10. Forma unitaria de dosificación según la reivindicación 9, en la que el principio biológicamente activo comprende al menos una proteína, un polipéptido, un péptido, una hormona, un polisacárido, un mucopolisacárido, un hidrato de carbono o un lípido.
11. Forma unitaria de dosificación según la reivindicación 9, en la que el principio biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en : BIBN-4096BS, hormonas de crecimiento, hormonas de crecimiento humanas (hGH), hormonas de crecimiento humanas recombinantes (rhGH), hormonas de crecimiento bovinas, hormonas de crecimiento porcinas, hormonas liberadoras de hormona de crecimiento, factor liberador de hormona de crecimiento, interferones, interferón α , interferón β , interferón γ , interleucina-1, interleucina-2, insulina, insulina porcina, insulina bovina, insulina humana, insulina recombinante humana, factor de crecimiento similar a la insulina, factor de crecimiento similar a la insulina-1, heparina, heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular, heparina de ultrabajo peso molecular, calcitonina, calcitonina de salmón, calcitonina de anguila, calcitonina humana; eritropoyetina, péptido natriurético auricular, antígenos, anticuerpos monoclonales, somatostatina, inhibidores de proteasas, adrenocorticotropina, hormona liberadora de gonadotropina, oxitocina, hormona liberadora de hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante,

- 5 glucocerebrosidasa, trombopoyetina, filgrastim, prostaglandinas, ciclosporina, vasopresina, cromolina sódica, cromoglicato de sodio, cromoglicato de disodio, vancomicina, desferrioxamina, hormona paratiroidea, fragmentos de PTH, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, vitaminas; análogos, fragmentos, miméticos y derivados modificados con polietilenglicol de estos compuestos; y cualquier combinación de los mismos.
12. Forma unitaria de dosificación según la reivindicación 9, en la que el principio biológicamente activo comprende insulina, BIBN-4096BS, calcitonina, hormona paratiroidea, eritropoyetina, hormonas de crecimiento humanas o combinaciones de los mismos.
- 10 13. Forma unitaria de dosificación según la reivindicación 9, en la que el principio biológicamente activo comprende BIBN-4096BS recombinante.
14. Forma unitaria de dosificación según la reivindicación 9, en la que el principio biológicamente activo comprende insulina.
15. Forma unitaria de dosificación según la reivindicación 9, en la que la forma unitaria de dosificación comprende un vehículo de dosificación que comprende un comprimido, una cápsula, un polvo o un líquido.
- 15 16. Forma unitaria de dosificación según la reivindicación 9, en la que el vehículo de dosificación es un líquido seleccionado del grupo que consiste en agua, 1,2-propanodiol, etanol y cualquier combinación de los mismos.
17. Uso de la composición farmacéutica según la reivindicación 3 para la preparación de un medicamento para administrar un principio biológicamente activo a un animal que necesita el principio.
- 20 18. Método para preparar una composición según la reivindicación 3, que comprende mezclar:
- (A) al menos un principio biológicamente activo;
- (B) al menos un compuesto que tiene la fórmula del compuesto A o una sal del mismo.