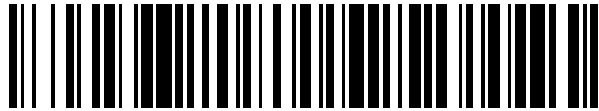


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 254**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/12** (2006.01)

**C07C 53/134** (2006.01)

**A61K 31/192** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**C07C 59/66** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2007 E 07760847 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2007372**

54 Título: **Agentes de administración de dialquil éter**

30 Prioridad:

**18.04.2006 US 793280 P**

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

**18.06.2015**

73 Titular/es:

**EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)  
765 OLD SAW MILL RIVER ROAD  
TARRYTOWN, NEW YORK 10591, US**

72 Inventor/es:

**SONG, JIANFENG**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

**ES 2 538 254 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

Agentes de administración de dialquil éter

5 La presente invención proporciona compuestos de agentes de administración de dialquil éter y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y composiciones que contienen compuestos de agentes de administración de dialquil éter y uno o más agentes activos.

Los medios convencionales para administrar agentes activos están con frecuencia gravemente limitados por barreras biológicas, químicas y físicas. Normalmente, estas barreras las impone el entorno a través del cual se produce la administración, el entorno de la diana para la administración y/o la propia diana. Los agentes biológica y químicamente activos son particularmente vulnerables a tales barreras.

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

15 Estas barreras son de particular importancia en el diseño de sistemas de administración oral. La administración oral de muchos agentes 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 numerosos agentes que normalmente no son susceptibles 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; 20 antibióticos; y otras sustancias orgánicas. Estos agentes pueden volverse rápidamente ineficaces o destruirse en el tracto gastrointestinal por hidrólisis ácida, enzimas, y similares. Además, el tamaño y la estructura de fármacos macromoleculares pueden imposibilitar la absorción.

25 Métodos anteriores para administrar por vía oral agentes farmacológicos vulnerables se han basado en la coadministración de adyuvantes (por ejemplo, resorcinoles y tensioactivos no iónicos tales como oleil éter de polioxietileno y n-hexadecil éter de polietileno) para aumentar artificialmente la permeabilidad de las paredes intestinales, así como la coadministración de inhibidores enzimáticos (por ejemplo, inhibidores de 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 descarta el uso de amplio espectro de tales sistemas de administración de fármacos porque: (1) los sistemas 30 requieren cantidades tóxicas de adyuvantes o inhibidores; (2) no se dispone de cargas de bajo peso molecular adecuadas, es decir agentes activos; (3) los sistemas muestran escasa estabilidad y vida útil de almacenamiento inadecuada; (4) los sistemas son difíciles de fabricar; (5) los sistemas no logran proteger al agente activo (carga); (6) los sistemas alteran de manera adversa el agente activo; o (7) los sistemas no logran permitir o fomentar la absorción del agente activo.

35 Se han usado microsferas de proteinoides para administrar productos farmacéuticos. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.<sup>os</sup> 5401.516; 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.<sup>os</sup> 5.629.020; 5.643.957; 5.766.633; 5.776.888 y 5.866.536.

40 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, aunque no se limitan a, polietilenglicol (PEG) y derivados del mismo. Véase, por ejemplo, la publicación de patente internacional n.<sup>o</sup> WO 00/40203.

45 Las publicaciones de patente internacional n.<sup>os</sup> WO 01/32130 y WO 01/32596 dan a conocer compuestos particulares de ácido fenil-aminocarboxílico y compuestos de ácido fenoxicarboxílico para administrar agentes activos. La publicación internacional n.<sup>o</sup> WO 00/50386 también da a conocer agentes de administración de amina.

La solicitud internacional n.<sup>o</sup> PCT/US02/36552, presentada el 13 de noviembre de 2002, publicada como solicitud internacional n.<sup>o</sup> WO 03/045306, da a conocer compuestos de fenoxi-amina y composiciones para administrar 50 agentes activos.

El documento WO-A-2007102771 da a conocer derivados de fenetanolamina como agonistas de receptor beta-2-adrenérgico para su uso en el tratamiento de enfermedades tales como SDRA, enfisema pulmonar, bronquitis, bronquiectasia, EPOC, asma y rinitis.

El documento WO-A-2006135316 da a conocer compuestos de oxabispidina que son útiles en la profilaxis y en el tratamiento de arritmias, en particular arritmias auriculares y ventriculares.

55 El documento WO-A-2005061457 da a conocer piperidinas sustituidas que son adecuadas en particular como inhibidores de renina y son altamente potentes.

La preparación de compuestos de indolinona que contienen resto azol como inhibidores de VEGF se da a conocer por Samizu, Kiyohiro *et al.*, base de datos CAplus [en línea] servicio de Chemical Abstracts, Columbus, Ohio, EE.UU.; recuperado de la base de datos de STN con n.º de registro 2005:1146291 y en el documento JP-A-2005 298437 (Astellas Pharma Inc), 27 de octubre de 2005.

- 5 Se dan a conocer ácidos benciloxacéticos sustituidos por Viout, Andre *et al.*, base de datos de CAplus [en línea] servicio de Chemical Abstracts, Columbus, Ohio, EE.UU.; recuperado de la base de datos de STN con n.º de registro 1955:1184.

- 10 Se dan a conocer derivados o sales de alquil éter para antagonistas de calcio por Ono, Satoshi *et al.*, base de datos de CAplus [en línea] servicio de Chemical Abstracts, Columbus, Ohio, EE.UU.; recuperado de la base de datos de STN con n.º de registro 1999:404925 y en el documento WO-A-99/31056 (Toyama Chemical Co. LTD [JP]; Ono Satoshi [JP]; Yamamoto Hirohiko [JP]), 24 de junio de 1999.

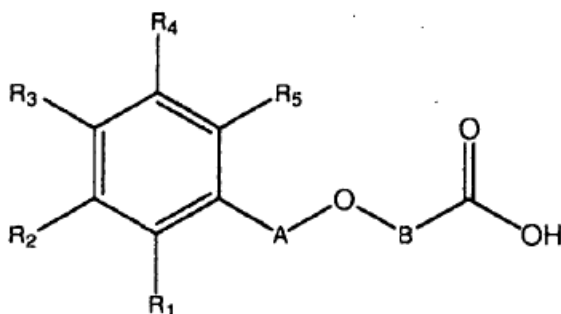
El documento US-A-5866536 da a conocer compuestos transportadores, composiciones y formas unitarias de dosificación para los mismos que son útiles en la administración de agentes activos. El agente activo puede ser un péptido, mucopolisacárido, hidrato de carbono o un lípido.

- 15 Sin embargo, todavía hay una necesidad de sistemas de administración sencillos y económicos que se preparen fácilmente y que puedan administrar una amplia gama de agentes activos mediante diversas vías.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

(A) un agente biológicamente activo; y

(B) al menos un compuesto de agente de administración que tiene la fórmula



Fórmula I

- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, opcionalmente sustituido;

B es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> lineal o ramificado, opcionalmente sustituido;

- 25 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente H, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, haloalcoxilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, -C(O)R<sup>8</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, carbonato, ureido, -CX<sub>3</sub> o -CN, opcionalmente interrumpidos por un grupo O, N, S o -C(O)-, en los que A y R<sub>1</sub> pueden formar juntos un grupo cicloalquilo, en los que

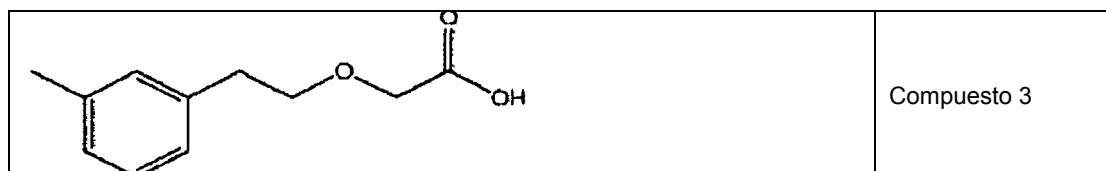
R<sup>8</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o -NH<sub>2</sub>;

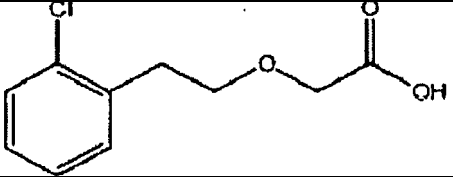
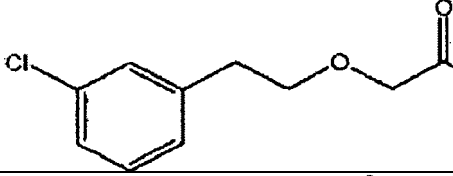
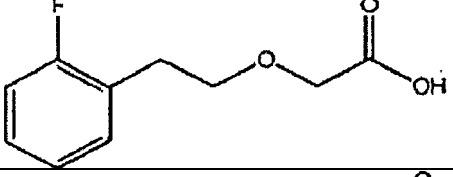
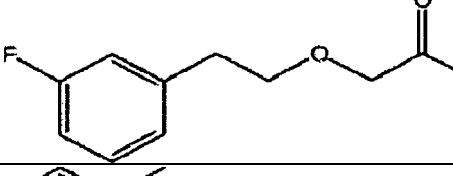
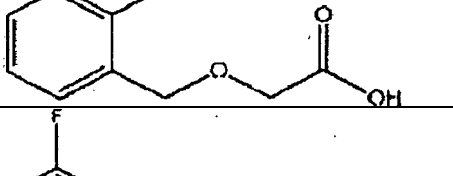
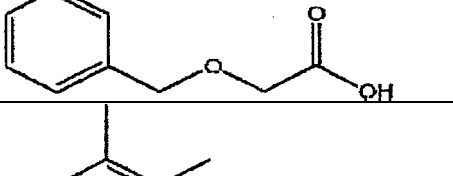
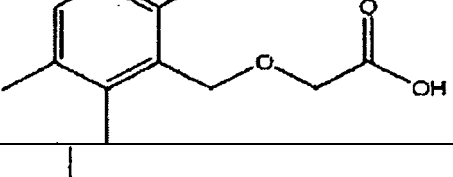
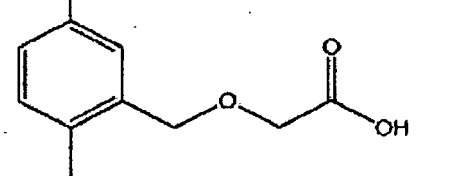
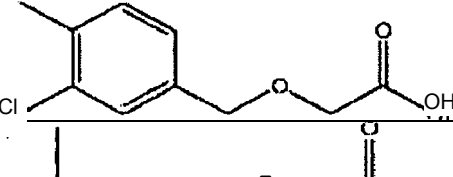
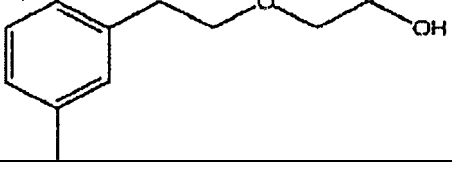
R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; y

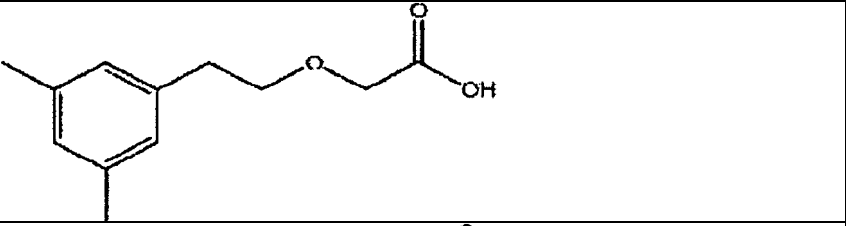
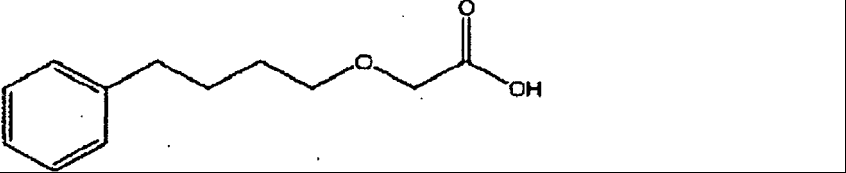
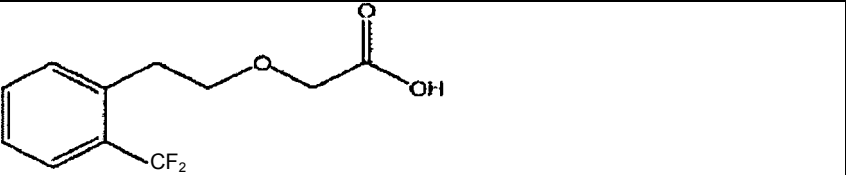
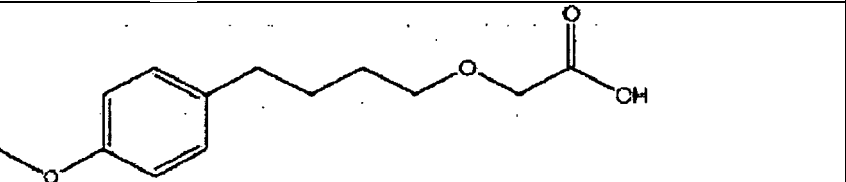
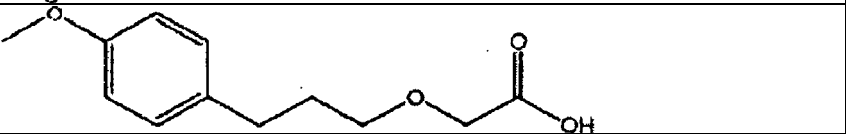
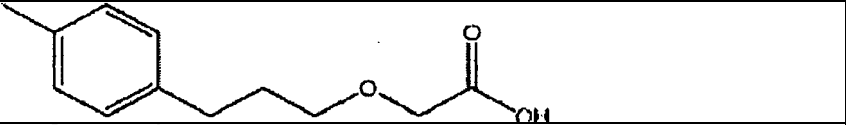
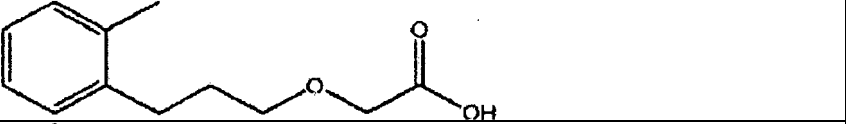
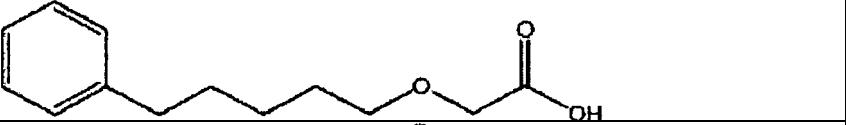
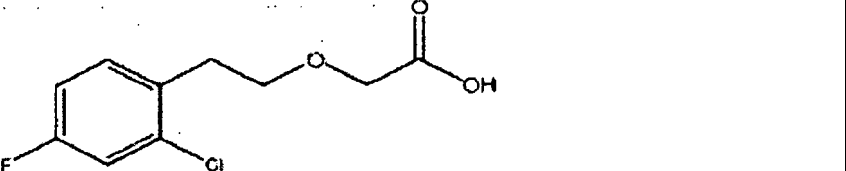
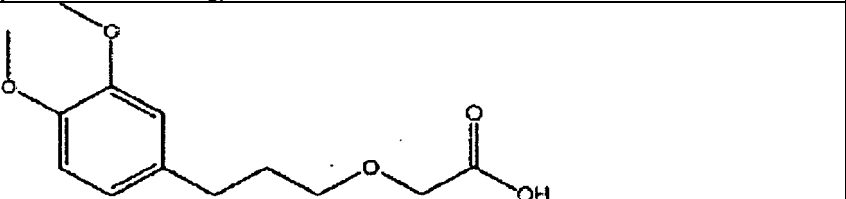
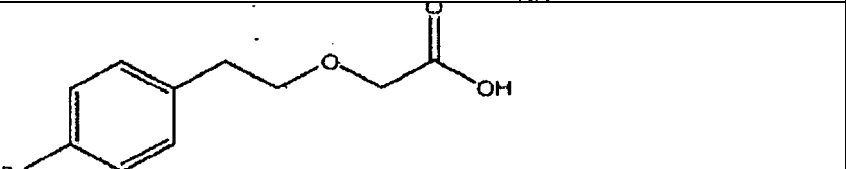
- 30 X es un halógeno,

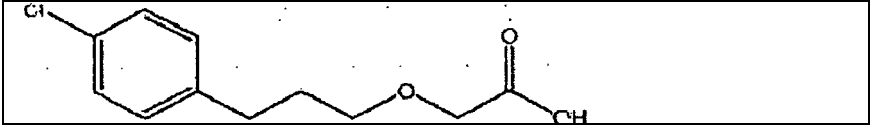
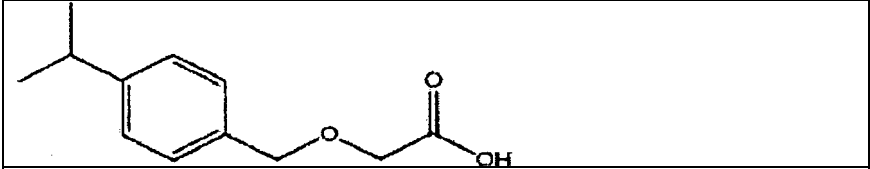
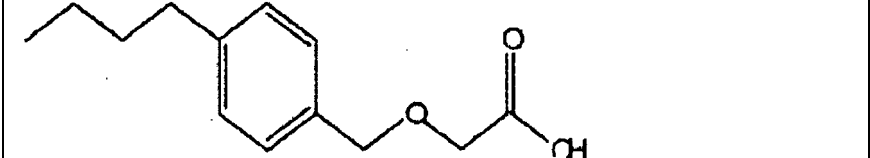
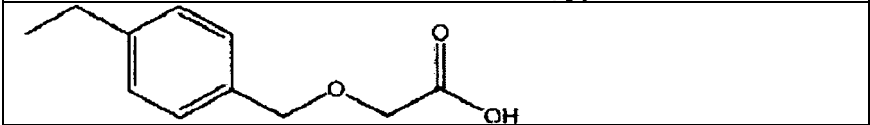
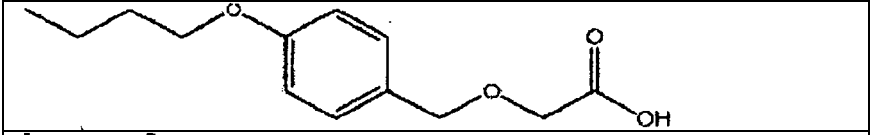
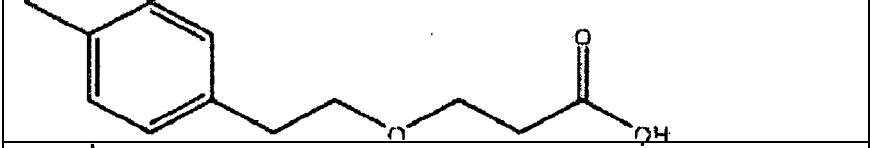
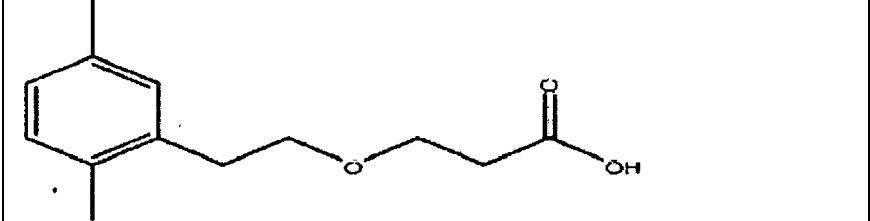
en la que el término "sustituido" se refiere a sustitución con uno cualquiera o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes: halógeno, hidróxido y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado de:



	Compuesto 5
	Compuesto 6
	Compuesto 8
	Compuesto 9
	Compuesto 12
	Compuesto 17
	Compuesto 20
	Compuesto 21
	Compuesto 23
	Compuesto 24

	Compuesto 25
	Compuesto 26
	Compuesto 27
	Compuesto 28
	Compuesto 29
	Compuesto 30
	Compuesto 31
	Compuesto 32
	Compuesto 37
	Compuesto 38
	Compuesto 39

	Compuesto 42
	Compuesto 44
	Compuesto 45
	Compuesto 46
	Compuesto 47
	Compuesto 52
	Compuesto 53

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En las reivindicaciones dependientes se exponen realizaciones preferidas.

5 En una realización, B es metileno y/o R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido o hidroxilo. En una realización, A y R<sub>1</sub> forman juntos un grupo ciclopentilo.

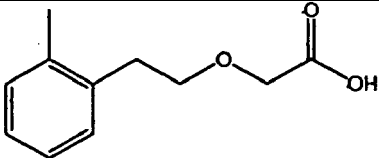
En una realización, al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> en la fórmula I es metilo, cloro, flúor, metoxilo, bromo, 1-metiletilo, butilo, etilo, -OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub> o un grupo fenilo.

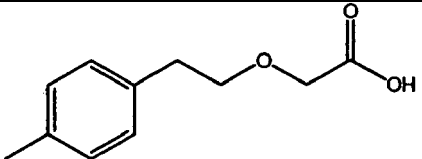
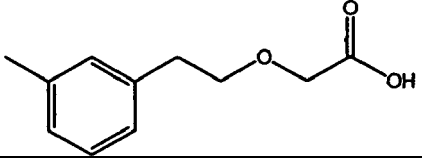
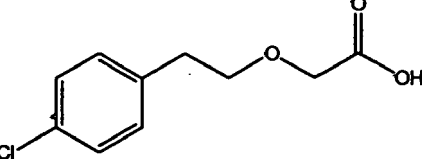
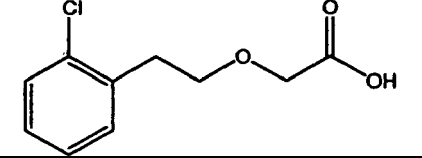
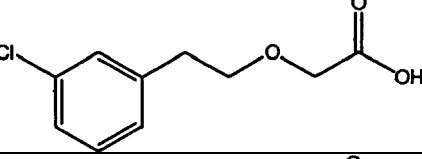
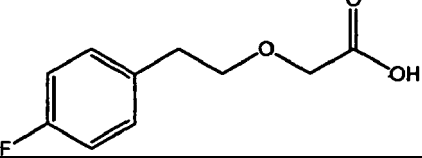
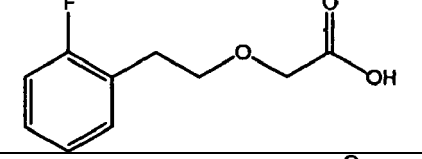
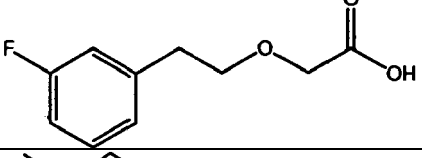
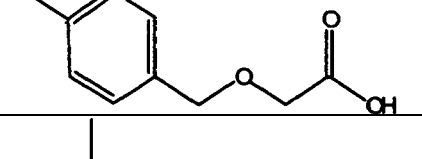
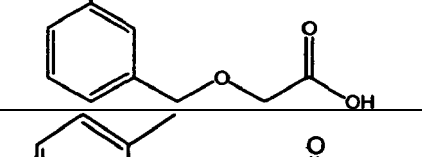
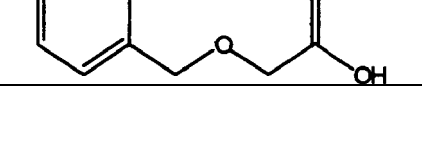
En una realización, al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> está interrumpido por un grupo O, N, S o -C(O)-.

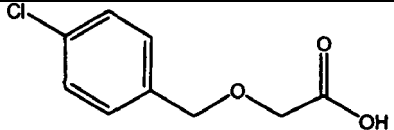
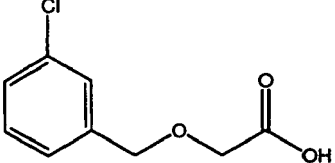
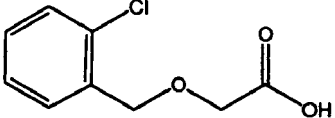
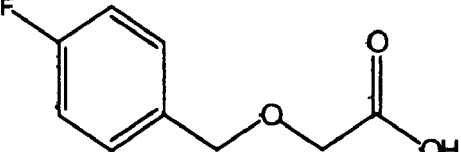
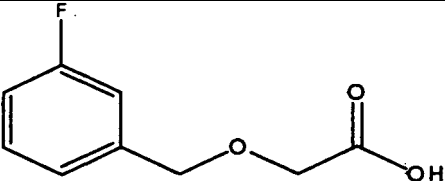
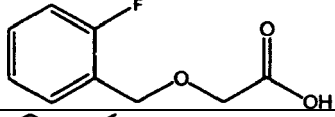
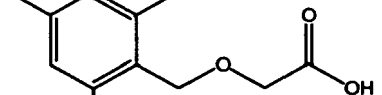
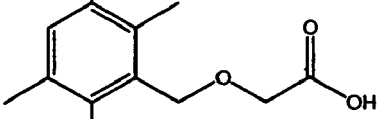
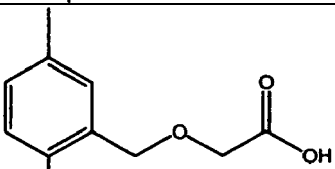
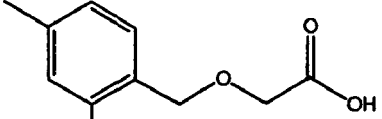
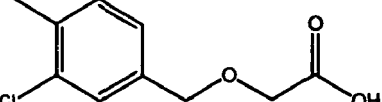
En una realización, A es alquileo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>.

10 Los compuestos de agentes de administración específicos de la presente invención incluyen los siguientes compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

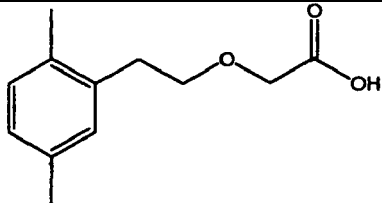
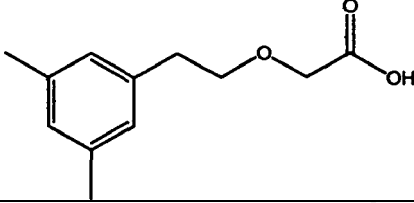
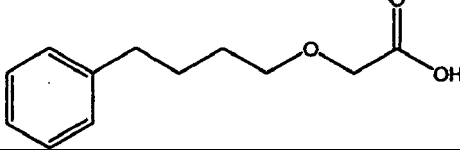
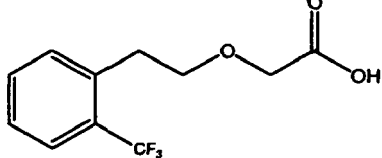
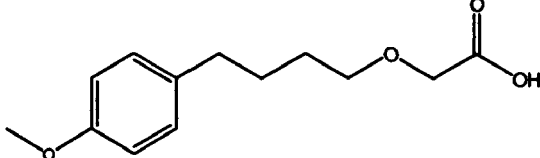
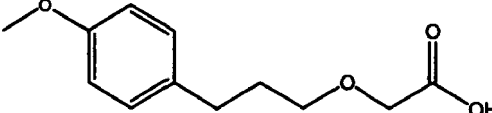
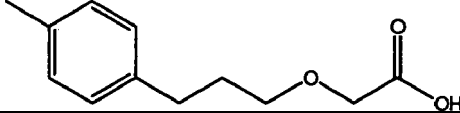
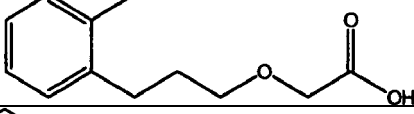
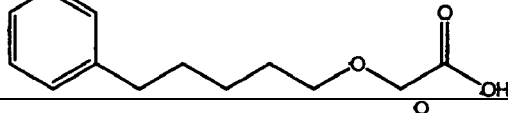
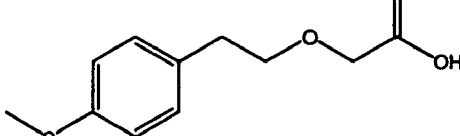
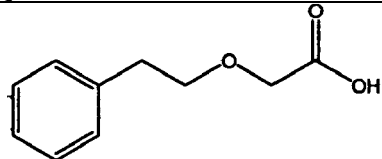
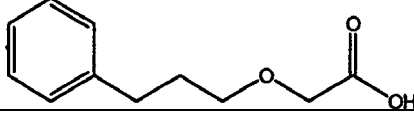
Tabla 2:

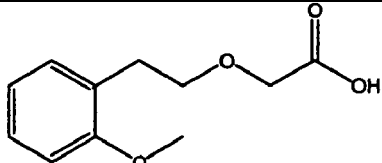
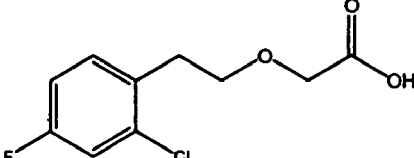
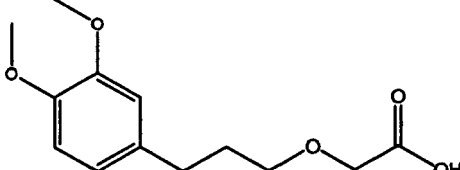
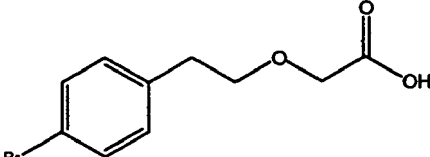
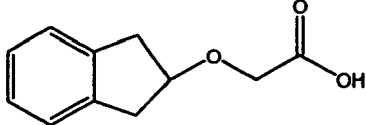
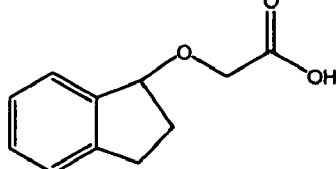
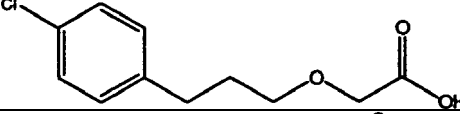
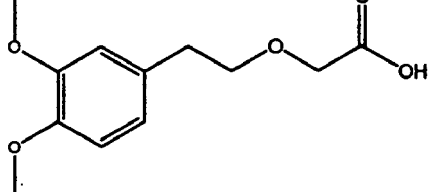
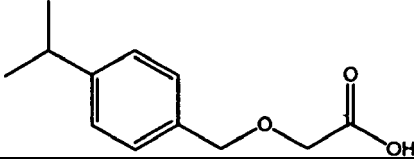
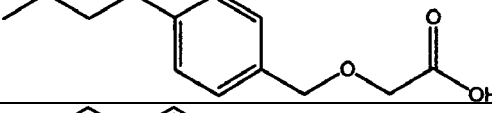
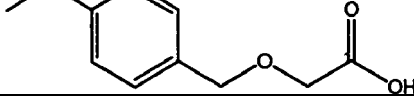
Compuesto n.º	
1	

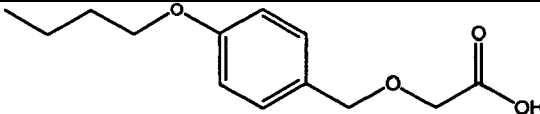
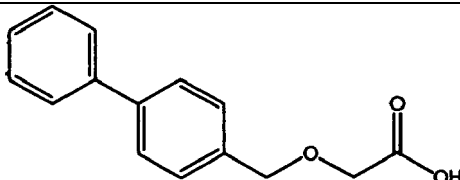
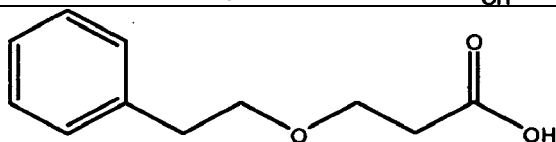
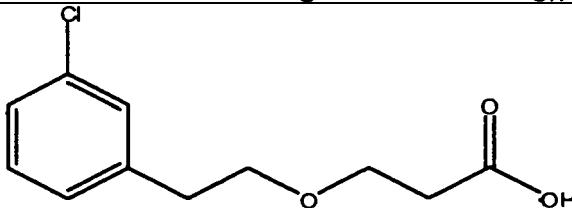
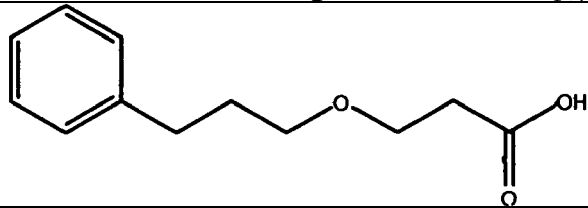
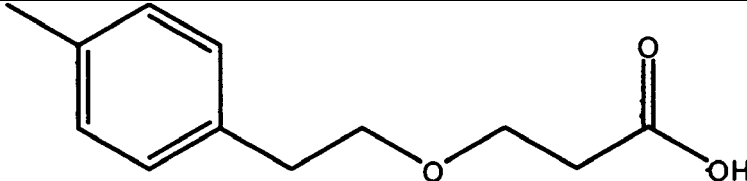
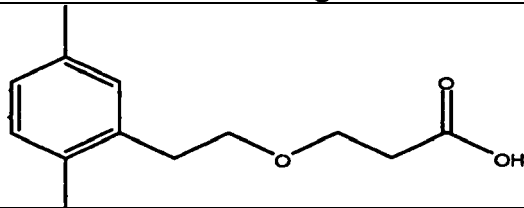
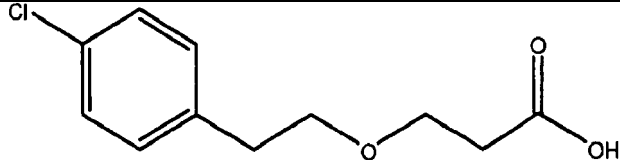
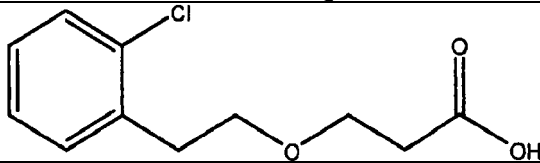
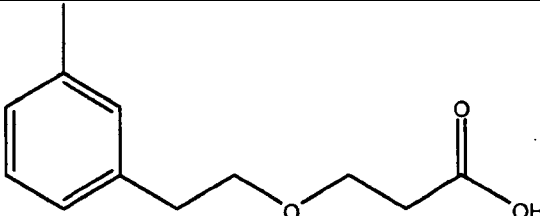
2	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)CCOCC(=O)O</chem>
3	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)CCOCC(=O)O</chem>
4	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)CCOCC(=O)O</chem>
5	 <chem>ClC1=CC=C(Cl)C=C1CCOCC(=O)O</chem>
6	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)CCOCC(=O)O</chem>
7	 <chem>Fc1ccc(cc1)CCOCC(=O)O</chem>
8	 <chem>Fc1ccccc1CCOCC(=O)O</chem>
9	 <chem>Fc1cccc(c1)CCOCC(=O)O</chem>
10	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)CCOCC(=O)O</chem>
11	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)CCOCC(=O)O</chem>
12	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)CCOCC(=O)O</chem>

13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	



24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	

36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	

47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	

El término “agente de administración” tal como se usa en el presente documento se refiere a compuestos de dialquil éter de la presente invención, incluyendo formas cristalinas polimórficas y amorfas de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de dialquil éter de la presente invención.

5 Una “cantidad eficaz” de “un fármaco o agente activo” es una cantidad del fármaco o agente activo (por ejemplo, heparina, insulina, hormona del crecimiento humana, etc.) que es eficaz para tratar o prevenir un estado en un organismo vivo al que se le administra a lo largo de algún periodo de tiempo, por ejemplo, proporciona un efecto terapéutico durante un intervalo de dosificación deseado. Las dosis eficaces variarán, tal como reconocen los expertos en la técnica, dependiendo de la vía de administración, el uso de excipientes y la posibilidad de uso conjunto con otros agentes para tratar un estado.

10 El término “tratar”, “tratamiento” o “tratado” se refiere a administrar un agente activo con el propósito de curar, sanar, aliviar, prevenir, mitigar, alterar, remediar, mejorar, reparar o afectar de manera positiva un estado (por ejemplo, una enfermedad), los síntomas del estado o la predisposición hacia al estado.

15 Una “cantidad eficaz de agente de administración” es una cantidad del agente de administración que fomenta la absorción de una cantidad deseada del agente activo mediante cualquier vía de administración (tal como las comentadas en esta solicitud incluyendo la vía oral (por ejemplo, a través de una membrana biológica en el tracto gastrointestinal), nasal, pulmonar, dérmica, vaginal, rectal y/u ocular).

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” significa dentro del 10% de un valor dado, preferiblemente dentro del 5% y más preferiblemente dentro del 1% de un valor dado. Alternativamente, el término “aproximadamente” significa que un valor puede encontrarse dentro de un intervalo de error científicamente aceptable para ese tipo de valor, que dependerá de lo cualitativa que pueda ser una medición dadas las herramientas disponibles.

La frase “farmacéuticamente aceptable” se refiere a aditivos, compuestos o composiciones que son fisiológicamente tolerables cuando se administran a un mamífero, incluyendo seres humanos.

#### Compuestos de agentes de administración

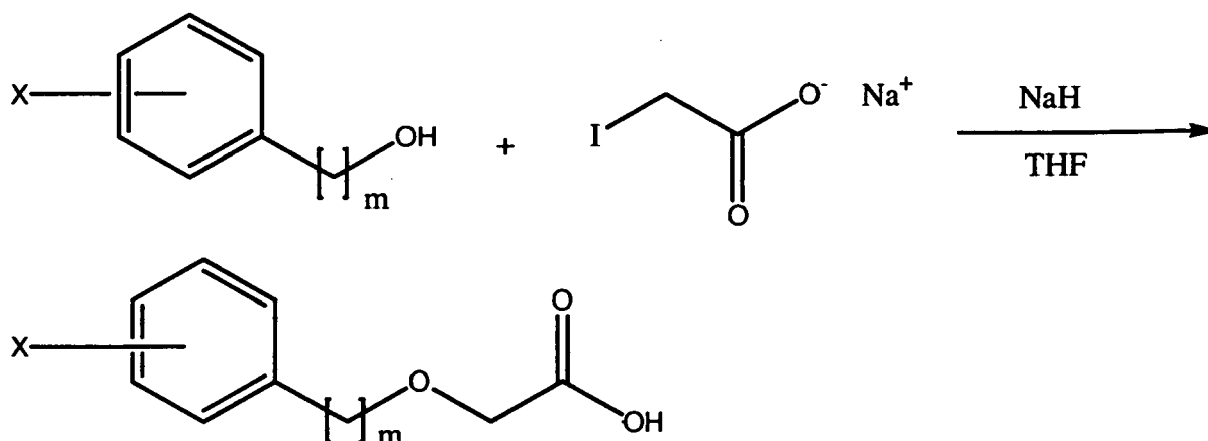
25 Los compuestos de agentes de administración pueden estar en forma de la base libre o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Las sales adecuadas incluyen sales orgánicas e inorgánicas, por ejemplo amonio, sal de acetato, sal de citrato, haluro (preferiblemente clorhidrato), hidróxido, sodio, sulfato, nitrato, fosfato, alcoxilo, perclorato, tetrafluoroborato, carboxilato, mesilato, fumerato, malonato, succinato, tartrato, acetato, gluconato y maleato. Las sales preferidas incluyen sales de citrato y mesilato. Las sales también pueden ser solvatos, incluyendo solvatos de etanol e hidratos.

30 En una realización las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de agentes de administración son sales de sodio, incluyendo sales de disodio y solvatos. En una realización las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de agentes de administración son solvatos de disodio con etanol.

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

40 El compuesto de agente de administración puede purificarse mediante recristalización o mediante fraccionamiento en uno o más soportes cromatográficos sólidos, solos o conectados en tándem. Los sistemas de disolventes de recristalización adecuados incluyen etanol, agua, heptano, acetato de etilo, acetonitrilo, acetona, metanol y tetrahidrofurano (THF) y mezclas de los mismos. El fraccionamiento puede realizarse en un soporte cromatográfico adecuado tal como alúmina, usando mezclas de metanol/n-propanol como fase móvil; cromatografía de 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, preferiblemente se emplea un gradiente de cloruro de sodio de 0-500 mM.

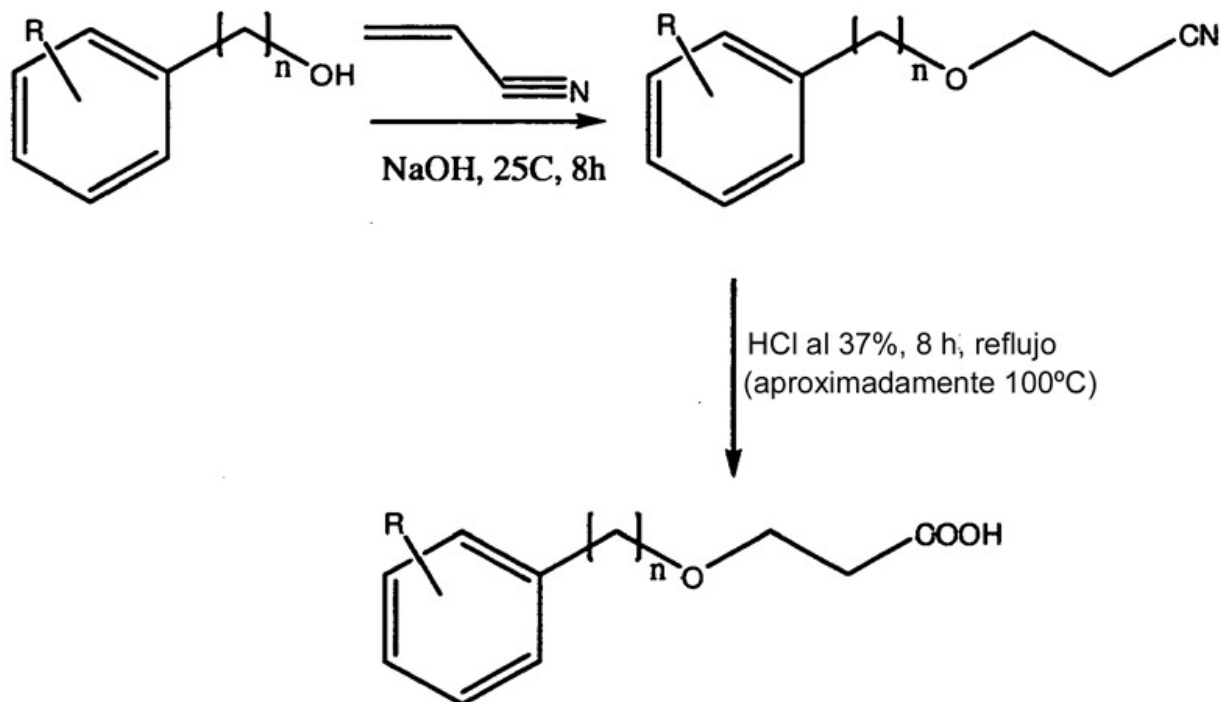
45 Los compuestos de agentes de administración de la presente invención, particularmente compuestos de agentes de administración de fórmula I en la que B es un grupo metileno, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacción, en el que el primer reactante es el alcohol análogo al dialquil éter deseado:



Esta reacción puede llevarse a cabo a aproximadamente 65-70°C (véase el ejemplo 1 a continuación).

Los compuestos de agentes de administración de la presente invención, particularmente agentes de administración en los que B en la fórmula I es un grupo etileno, pueden prepararse según el siguiente esquema de reacción, en el

5



Para compuestos en los que se obtiene un aceite a partir de los esquemas de reacción anteriores, puede obtenerse una sal de sodio tras el tratamiento con trimetilsilanolato de sodio, por ejemplo 0,9 equivalentes de trimetilsilanolato de sodio.

## 10 Agentes activos

Los agentes biológicamente activos adecuados para su uso en la presente invención incluyen agentes farmacológicos y agentes terapéuticos. Los agentes activos adecuados incluyen aquellos que se vuelven menos eficaces, ineficaces o se destruyen en el tracto gastrointestinal mediante hidrólisis ácida y enzimas. También se incluyen como agentes activos adecuados aquellos agentes macromoleculares cuyas características fisicoquímicas, tales como tamaño, estructura o carga, imposibilitan o impiden la absorción cuando se administran como dosis por vía oral.

15

Por ejemplo, los agentes biológicamente activos adecuados para su uso en la presente invención incluyen proteínas; polipéptidos; péptidos; hormonas; polisacáridos y particularmente mezclas de mucopolisacáridos; hidratos de carbono; lípidos; moléculas orgánicas polares pequeñas (es decir moléculas orgánicas polares que tienen un peso molecular de 500 Dalton o menos); otros compuestos orgánicos; y particularmente compuestos que por sí mismos no pasan (o que sólo pasan a una fracción de la dosis administrada) a través de la mucosa gastrointestinal y/o son

20

susceptibles de escisión química mediante ácidos y enzimas en el tracto gastrointestinal; o cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos adicionales de agentes biológicamente activos incluyen los siguientes, incluyendo fuentes sintéticas, naturales o recombinantes de los mismos: amilina y agonistas de amilina; adrenocorticotropina; antígenos; agentes antimicrobianos, incluyendo antibióticos, agentes antibacterianos y agentes antifúngicos; los ejemplos no limitativos de antibióticos incluyen antibióticos de acción sobre bacterias Gram-positivas, bacteriocidas, lipopeptídicos y de péptidos cíclicos, tales como daptomicina y análogos de la misma; agentes antimigrañosos tales como BIBM-4096BS y otros antagonistas de proteínas relacionadas con el gen de la calcitonina, succinato de sumatriptán; antivirales incluyendo aciclovir, valaciclovir; factor natriurético auricular; argatrobán; bisfosfonatos, incluyendo alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, risedronato, tiludronato, zoledronato, EB1053 y YH529; BIBN4096BS, es decir, ([R-(R\*,S\*)]-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)-1-piperidincarboxamida); calcitonina, incluyendo de salmón, de anguila, porcina y humana; colecistocinina (CCK) y agonistas de CCK incluyendo CCK-8; cromolina sódica (cromoglicato de sodio o disodio); CPHPC; ciclosporina; desferrioxamina (DFO); eritropoyetina; exedina y agonistas de exedina, incluyendo exendina-3, exendina-4; filgrastim; hormona estimulante del folículo (recombinante y natural); nitrato de galio; glucagón; péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), glucagón y péptido similar al glucagón 2 (GLP-2); glucocerebrosidasa; hormona de liberación de gonadotropina; factor de liberación de la hormona del crecimiento; hormonas de liberación de la hormona del crecimiento; hormonas del crecimiento (rhGH), hormonas del crecimiento bovinas y hormonas del crecimiento porcinas; heparina, incluyendo heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular, heparina de ultrabajo peso molecular y heparinas sintéticas incluyendo fondiparinax; insulina, incluyendo porcina, bovina, humana y humana recombinante, que tiene opcionalmente contraiones incluyendo zinc, sodio, calcio y amonio; factor de crecimiento similar a insulina, incluyendo IGF-1; interferones, incluyendo  $\alpha$  (por ejemplo, interferón alfacon-1 (disponible como Infergen® de InterMune, Inc. de Brisbane, CA)), alfa,  $\beta$ , omega y  $\gamma$ ; interleucina-1; interleucina-2; interleucina-11; interleucina-21; hormona luteinizante y hormona de liberación de la hormona luteinizante; leptina (proteína OB); sal de metifenidato; anticuerpos monoclonales incluyendo retuxin, receptores solubles de tnf-alfa; oxitocina; hormona paratiroidea (PTH), incluyendo sus fragmentos, incluyendo PTH 1-34 y PTH 1-38; péptido YY (PYY) incluyendo agonistas de PYY, fragmento 3-36; inhibidores de dipeptidil peptidasa iv (DPP-4); prostaglandinas; inhibidores de proteasa; somatostatina; trombopoyetina; vancomicina; vasopresina; vitaminas; vacunas incluyendo aquellas frente a ántrax o *Y. pestis*, influenza y herpes.

#### Sistemas de administración

La composición de la presente invención comprende uno o más compuestos de agentes de administración de la presente invención, y uno o más agentes activos. En una realización, uno o más de los compuestos de agentes de administración, o sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos, o poliaminoácidos o péptidos de los que esos compuestos de agentes de administración o sales forman una o más unidades de los mismos, pueden usarse como agente de administración mediante mezclado con el agente 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, usada en realizaciones con calcitonina de salmón, hormona paratiroidea y eritropoyetina), propilenglicol acuoso al 25% (por ejemplo, usado en realizaciones con heparina) y tampón fosfato (por ejemplo, usado en realizaciones con 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 agente activo, justo antes de la administración. Alternativamente, puede mezclarse una disolución del compuesto de agente de administración (o agente activo) con la forma sólida del agente activo (o compuesto de agente de administración). El compuesto de agente de administración y el agente activo pueden mezclarse como polvos secos. El compuesto de agente de administración y el agente 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 estabilizantes en la disolución, incluyendo aditivos estabilizantes del pH. En una realización, la concentración de los aditivos estabilizantes oscila entre el 0,1 y el 20% (p/v).

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

Las composiciones de administración de la presente invención también pueden incluir uno o más inhibidores enzimáticos. Tales inhibidores enzimáticos incluyen compuestos tales como actinonina o epiactinonina y derivados

de los mismos. Otros inhibidores enzimáticos incluyen aprotinina (Trasylol) e inhibidor de Bowman-Birk.

La cantidad de agente activo usada en una composición de administración de la presente invención es una cantidad eficaz para lograr el propósito del agente activo particular para la indicación objetivo. La cantidad de agente activo en las composiciones es normalmente una cantidad farmacológica, biológica o terapéuticamente eficaz. Sin embargo, la cantidad puede ser inferior a esa cantidad cuando la composición se usa en una forma de unidad de dosificación porque la forma de unidad de dosificación puede contener una pluralidad de composiciones de compuesto de agente de administración/agente activo o puede contener una cantidad farmacológica, biológica o terapéuticamente eficaz dividida. Entonces, la cantidad eficaz total puede administrarse en unidades acumulativas que contienen, en total, una cantidad eficaz del agente activo.

La cantidad total de agente activo que va a usarse puede determinarse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Sin embargo, dado que las composiciones de la invención pueden administrar agentes activos más eficazmente que las composiciones que contienen el agente activo solo en diversas realizaciones, pueden administrarse al sujeto cantidades menores de agentes biológicamente activos que las usadas en formas de unidad de dosificación o sistemas de administración anteriores, al tiempo que todavía se alcanzan los mismos niveles en sangre y/o efectos terapéuticos.

Los compuestos de agentes de administración dados a conocer actualmente facilitan la administración de agentes biológicamente activos, particularmente en sistemas orales, intranasales, sublinguales, intraduodenales, subcutáneos, bucales, intracolónicos, rectales, vaginales, mucosos, pulmonares, transdérmicos, intradérmicos, parenterales, intravenosos, intramusculares y oculares, así como atravesando la barrera hematoencefálica.

Las formas de unidad de dosificación también pueden incluir uno cualquiera o una combinación de excipientes, diluyentes, disgregantes, lubricantes, plastificantes, colorantes, saborizantes, agentes de enmascaramiento del gusto, azúcares, edulcorantes, sales y vehículos de dosificación, incluyendo agua, 1,2-propanodiol, etanol, cápsulas de gelatina, aceite de oliva o cualquier combinación de los mismos.

Los compuestos y las composiciones de la invención objeto son útiles para administrar agentes biológicamente activos a cualquier animal, incluyendo 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 agentes biológicamente activos que de lo contrario se destruirían o se volverían menos eficaces por las condiciones encontradas antes de que el agente activo alcance su zona diana (es decir la zona en la que debe liberarse el agente activo de la composición de administración) y dentro del cuerpo del animal al que se administran. Particularmente, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para administrar por vía oral agentes activos, especialmente aquellos que habitualmente no pueden administrarse por vía oral, o aquellos para los que se desea una administración mejorada.

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

La presente memoria descriptiva también da a conocer un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o para lograr un efecto fisiológico deseado, tal como los indicados en la tabla a continuación, en un animal mediante la administración de 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 agentes activos en Physicians' Desk Reference (54ª ed., 2000, Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ) y (58ª ed. 2004, Medical Economics Company, Inc., Montvale NJ). También pueden encontrarse indicaciones específicas para agentes activos en Fauci, AS, *et al.*, Harrison's Principles of Internal Medicine (14ª ed., 1998, McGraw-Hill Health Professions Division, Nueva York). Los agentes activos en la siguiente tabla incluyen sus análogos, fragmentos, miméticos y derivados modificados con polietilenglicol, y pueden administrarse con agentes de administración para mejorar la biodisponibilidad del agente activo, en comparación con la administración del agente activo solo.

Tabla 2:

Agente activo	Enfermedad y efecto fisiológico
Hormonas del crecimiento (incluyendo hormona del crecimiento humana recombinante y factores de liberación de hormona del crecimiento y sus análogos)	Trastornos del crecimiento
Interferones, incluyendo $\alpha$ , $\beta$ y $\gamma$ .	Infección viral, incluyendo cáncer crónico y esclerosis múltiple

Agente activo	Enfermedad y efecto fisiológico
Hormonas del crecimiento (incluyendo hormona del crecimiento humana recombinante y factores de liberación de hormona del crecimiento y sus análogos)	Trastornos del crecimiento
Interferones, incluyendo $\alpha$ , $\beta$ y $\gamma$ .	Infección viral, incluyendo cáncer crónico y esclerosis múltiple
Interleucina-1; interleucina-2.	Infección viral; cáncer
Insulina; factor de crecimiento similar a insulina IGF-1.	Diabetes
Heparina	Trombosis; prevención de coagulación de la sangre
Calcitonina.	Osteoporosis; enfermedades del hueso
Eritropoyetina	Anemia
Factor natriurético auricular	Vasodilatación
Antígenos	Infección
Anticuerpos monoclonales	Para prevenir rechazo de injertos; cáncer
Somatostatina	Úlcera sangrante; gastritis erosiva
Inhibidores de proteasa	SIDA
Adrenocorticotropina	Colesterol alto (para reducir el colesterol)
Hormona de liberación de gonadotropina	Disfunción ovulatoria (para estimular la ovulación)
Oxitocina	Disfunción en el parto (para estimular contracciones)
Hormona de liberación de la hormona luteinizante; hormona estimulante del folículo	Regular la función reproductora
Glucocerebrosidasa	Enfermedad de Gaucher (para metabolizar lipoproteínas)
Trombopoyetina	Trombocitopenia
Filgrastim	Reducir la infección en pacientes con quimioterapia
Prostaglandinas	Hipertensión
Ciclosporina	Rechazo de trasplante
Vasopresina	Enuresis nocturna; antidiurético
Cromolina sódica; vancomicina	Asma; alergias
Desferrioxamina (DFO)	Sobrecarga de hierro
Hormona paratiroidea (PTH), incluyendo sus fragmentos.	Osteoporosis; enfermedades del hueso
GLP-1, PYY (por ejemplo PYY <sub>3-36</sub> )	Diabetes; obesidad
Agentes antimicrobianos	Infección, incluyendo infección por bacterias Gram-positivas
Vitaminas	Deficiencias de vitaminas
Bisfosfonatos: ibandronato, alendronato, etidronato, tiludronato, risedronato, pamidronato.	Osteoporosis; enfermedad de Paget; inhibe los osteoclastos
Aciclovir	Usado para tratar infecciones por herpes de la piel, el labio y los genitales; herpes zoster (herpes); y varicela.
BIBN4096BS - ([R-(R*,S*)]-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)-1-piperidincarboxamida)	Antimigrañoso; antagonista de péptidos relacionados con el gen de la calcitonina
Glucagón	Hipoglucemia grave
CPHPC	Enfermedad de Alzheimer y enfermedades caracterizadas por depósitos amiloides
Inhibidores de la entrada del VIH (por ejemplo Fuzeon)	Inhiben la entrada de VIH en células huésped
Sumatriptán, almotriptán, naratriptán, rizatriptán, frovatriptán y eletriptán: compuestos de (piperidiniloxi)fenilo, (piperidiniloxi)piridinilo, (piperidinilsulfanil)fenilo y (piperidinilsulfanil)piridinilo	Agonistas de serotonina antimigrañosos
Inhibidores de neuraminidasa: peramivir, zanamivir, oseltamivir, BCX-1898, BCX-1827, BCX-1989, BCX 1923, BCX 1827 y A315675; inhibidores de M2: amantadina, rimantadina; inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de proteasa, inhibidores de fusión: tiوفير, tiofosfonoformiato, foscarnet, enfuvirtida, zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, emtricitabina, abacavir, azidotimidina, disoproxil-	Antivirales



Agente activo	Enfermedad y efecto fisiológico
Hormonas del crecimiento (incluyendo hormona del crecimiento humana recombinante y factores de liberación de hormona del crecimiento y sus análogos)	Trastornos del crecimiento
Interferones, incluyendo $\alpha$ , $\beta$ y $\gamma$ .	Infección viral, incluyendo cáncer crónico y esclerosis múltiple
tenofovir, delavridina, efavirenz, nevirapina, ritonavir, mesilato de nelfinavir, mesilato de saquinavir, sulfato de indinavir, amprenavir, lopinavir, lopinavir, fosamprenavir cálcico, sulfato de atazanavir	

5 Por ejemplo, la presente memoria descriptiva da a conocer un método para tratar a un paciente que tiene o es susceptible de tener diabetes mediante la administración de insulina (por ejemplo administración por vía oral) y al menos uno de los compuestos de agentes de administración de la presente invención. Pueden usarse otros agentes activos, incluyendo los expuestos a modo de ejemplo no limitativo en la tabla anterior, junto con los agentes de administración de la presente invención.

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

#### Composiciones farmacéuticas

15 La composición farmacéutica está preferiblemente en forma sólida y puede formarse en una forma de dosificación sólida. La forma de dosificación sólida puede ser una cápsula, un comprimido o una partícula, tal como un polvo o sobre. El polvo puede estar en forma de un sobre que se mezcla con un líquido y se administra. La forma de dosificación sólida también puede ser un sistema de administración tópica, tal como una pomada, crema o semisólido. La forma de dosificación sólida contemplada puede incluir un sistema de liberación sostenida o liberación controlada. Preferiblemente, la forma de dosificación sólida es para administración oral.

20 El polvo puede empaquetarse en cápsulas o prensarse para dar comprimidos, usarse en forma de polvo, o incorporarse en una pomada, crema o semisólido. En la técnica se conocen bien métodos para formar formas de dosificación sólidas, incluyendo formas de dosificación orales sólidas.

25 La cantidad de agente de administración en la forma de dosificación sólida es una cantidad eficaz para la administración y puede determinarse para cualquier compuesto o agente biológicamente activo particular mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. En una realización, la razón en peso de agente de administración:agente activo oscila entre 1:1 y 500:1, o 1:5 o entre 5:1 y 300:1. En otra realización, la razón de agente de administración:agente activo puede oscilar entre 10:1 y 200:1, o entre 50:1 y 150:1. La cantidad de agente de administración usada variará según el agente activo, y la indicación particular para la que se administra el agente activo.

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

35 La forma de dosificación sólida puede incluir aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como excipientes, transportadores, diluyentes, estabilizadores, plastificantes, aglutinantes, deslizantes, disgregantes, agentes de carga, lubricantes, plastificantes, colorantes, formadores de película, agentes saborizantes, conservantes, vehículos de dosificación, tensioactivos y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Preferiblemente, estos aditivos son aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos en Remington's, The Science and Practice of Pharmacy, (Gennaro, A.R., ed., 19ª edición, 1995, Mack Pub. Co.).

40 Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares (tales como sacarosa, melazas y lactosa), fosfato de calcio dibásico dihidratado, gomas naturales y sintéticas (tales como goma arábiga, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, etilcelulosa y ceras).

Los deslizantes adecuados incluyen talco y dióxido de silicio (sílice) (por ejemplo, sílice pirogénica y dióxido de silicio coloidal).

45 Los disgregantes adecuados incluyen almidones, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona, arcillas, celulosas (tales como celulosa purificada, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica), alginatos, almidones de maíz pregelatinizados y gomas (tales como gomas agar, guar, de semilla de algarroba, karaya, pectina y tragacanto). Un disgregante preferido es glicolato sódico de almidón.

Los agentes de carga adecuados incluyen almidones (tales como almidón de arroz), celulosa microcristalina, lactosa (por ejemplo, lactosa monohidratada), sacarosa, dextrosa, manitol, sulfato de calcio, sulfato de dicalcio y sulfato de tricalcio.

5 Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearatos (tales como estearato de calcio y estearato de magnesio), talco, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, fumarato de sodio, cloruro de sodio, polietilenglicol, semilla de algodón hidrogenada y aceites de ricino.

Los tensioactivos adecuados incluyen laurilsulfato de sodio, lecitina de soja hidroxilada, polisorbatos y copolímeros de bloque de óxido de propileno y óxido de etileno.

### Ejemplos

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

Los análisis de resonancia magnética nuclear de protón (<sup>1</sup>H-RMN) para los compuestos indicados a continuación se realizaron en un espectrómetro de 300 MHz de Bruker o un espectrómetro de 400 MHz de JEOL.

#### Ejemplo 1: Preparación de compuestos

15 1A. Preparación del ácido libre de ácido (2,4,6-trimetil-benciloxi)-acético (compuesto 19)

Se introdujo (2,4,6-trimetil-fenil)-metanol (4,50 g, 30 mmol) en la suspensión de hidruro de sodio (al 95%, 0,84 g, 35 mmol) en THF seco (100 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante una hora. Tras enfriarse la mezcla de reacción hasta 25°C, se añadió yodoacetato de sodio (7,28 g, 35 mmol) en una porción y se calentó la reacción a reflujo durante otras dos horas. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y después se disolvió en agua (60 ml). Se acidificó esta disolución acuosa hasta pH 2 a 5°C mediante HCl 6 N para generar un precipitado, que entonces se aisló mediante filtración para dar ácido benciloxi-acético puro como un polvo blanco (3,2 g, 51,2%), p.f. 81-83°C. Microanálisis para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (208,26): C 69,21, H 7,74; hallado: C 68,83, H 7,66. <sup>1</sup>H-RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): 6,82 (s, 2 H arom.); 4,50 (s, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 4,01, 4,02 (2s, CH<sub>2</sub>O); 2,29 (s, 2 orto-CH<sub>3</sub>); 2,20 (s, para-CH<sub>3</sub>).

25 Todos los demás compuestos se prepararon en un procedimiento análogo al descrito anteriormente. Los compuestos obtenidos como aceite se convirtieron en sal de sodio mediante el tratamiento de trimetilsilanolato de sodio (0,9 equiv.).

#### 1B. Preparación de ácido (2-o-tolil-etoxi)-acético (compuesto 1)

30 Bajo N<sub>2</sub>, se introdujo alcohol 2-metilfenílico (4,09 g, 30 mmol) en una suspensión de hidruro de sodio (al 95%, 0,84 g, 35 mmol) en THF seco (100 ml) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 1 h. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta 25°C, se añadió yodoacetato de sodio (7,28 g, 35 mmol) en una porción, y se calentó la reacción a reflujo durante otras 2 h. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y después se disolvió en agua (60 ml). Se acidificó esta disolución acuosa hasta pH 2 a 5°C mediante HCl 6 N para generar un precipitado, que entonces se aisló mediante filtración para dar ácido puro como un polvo blanco (4,0 g, 64,0%). P.f. 47-48°C. Microanálisis calc. para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (194,23): C 68,02, H 7,27; hallado: C 67,87, H 7,18, <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 7,12 (m, 4 H arom.); 4,01 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 3,63 (t, J = 7,2, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 2,83 (t, J = 7,2, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 2,27 (s, -CH<sub>3</sub>).

Se prepararon los compuestos 2, 4, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 29, 33, 35, 39, 40, 42 y 47 como ácidos libres a partir del alcohol correspondiente mediante el procedimiento del ejemplo 1B.

#### 1C. Preparación de (2-m-tolil-etoxi)-acetato de sodio (compuesto 3):

40 Bajo N<sub>2</sub>, se introdujo alcohol 3-metilfenílico (4,09 g, 30 mmol) en la suspensión de hidruro de sodio (al 95%, 0,84 g, 35 mmol) en THF seco (100 ml) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 1 h. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta 25°C, se añadió yodoacetato de sodio (7,28 g, 35 mmol) en una porción y se calentó la reacción a reflujo durante otras 2 h. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y después se disolvió en agua (60 ml). Tras la acidificación hasta pH 2 a 5°C mediante HCl 6 N, se extrajo la mezcla con Et<sub>2</sub>O (50 ml x 3). Se combinó la fase orgánica y se lavó con agua (10 ml x 2) respectivamente. Se secó el extracto de éter con sulfato de sodio anhidro y después se concentró para dar ácido (2-m-tolil-etoxi)-acético como un aceite (4,40 g, 22,65 mmol), que entonces se trató con trimetilsilanolato de sodio 1 M (22,0 ml, 22,0 mmol) para dar (2-m-tolil-etoxi)-acetato de sodio como un polvo blanco (4,90 g, 70,9%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O): 7,24 (m, 1 H arom.); 7,11 (m, 3 H arom.); 3,86 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 3,71 (t, J = 6,9, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 2,86 (t, J = 6,9, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 2,29 (s, -CH<sub>3</sub>).

50 Se prepararon los compuestos 5, 6, 8, 11, 14, 16, 17, 18, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 34, 36, 37, 38, 41, 43, 44, 45, 46 y 48 como sales de sodio a partir del alcohol correspondiente en un procedimiento análogo al ejemplo 1C.

A continuación se exponen datos físicos para los compuestos restantes:

## ES 2 538 254 T3

- Compuesto 2: p.f. 50-52°C. Microanálisis calc. para  $C_{11}H_{14}O_3$  (194,23): C 68,02, H 7,27; hallado: C 67,88, H 7,36.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO): 7,10, 7,08 (AB,  $J_{AB} = 8,1$ , 4 H arom.); 3,99 (s,  $CH_2CO_2H$ ); 3,63 (t,  $J = 7,0$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ); 2,78 (t,  $J = 7,0$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ); 2,26 (s,  $-CH_3$ ).
- 5 Compuesto 4: p.f. 51-52°C. Microanálisis calc. para  $C_{10}H_{11}ClO_3$  (214,65): C 55,96, H 5,17; hallado: C 55,87, H 5,27.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO): 7,32, 7,28 (AB,  $J_{AB} = 7,8$ , 4 H arom.); 4,00 (s,  $CH_2CO_2H$ ); 3,67 (t,  $J = 6,6$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ); 2,82 (t,  $J = 6,6$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ).
- Compuesto 5:  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $D_2O$ ): 7,37 (m, 1 H arom.); 7,31 (m, 1 H arom.); 7,22 (m, 2 H arom.); 3,88 (s,  $CH_2CO_2H$ ); 3,69 (t,  $J = 7,2$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ); 3,00 (t,  $J = 7,2$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ).
- 10 Compuesto 6:  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $D_2O$ ): 7,24 (m, 4 H arom.); 3,74 (s,  $CH_2CO_2H$ ); 3,61 (t,  $J = 6,8$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ); 2,78 (t,  $J = 6,8$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ).
- Compuesto 7: p.f. 67-68°C. Microanálisis calc. para  $C_{10}H_{11}FO_3$  (198,20): C 60,60, H 5,59; hallado: C 60,52, H 5,71.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO): 7,28 (m, 2 H arom.); 7,10 (m, 2 H arom.); 4,00 (s,  $CH_2CO_2H$ ); 3,65 (t,  $J = 6,9$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ); 2,82 (t,  $J = 6,9$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ).
- 15 Compuesto 8:  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $D_2O$ ): 7,17 (m, 2 H arom.); 7,00 (m, 2 H arom.); 3,76 (s,  $CH_2CO_2H$ ); 3,61 (t,  $J = 6,8$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ); 2,82 (t,  $J = 6,8$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ).
- Compuesto 9: p.f. 36-37°C. Microanálisis calc. para  $C_{10}H_{11}FO_3$  (198,20): C 60,60, H 5,59; hallado: C 60,55, H 5,68.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO): 7,31 (m, 1 H arom.); 7,10 (m, 2 H arom.); 7,01 (m, 1 H arom.); 4,00 (s,  $CH_2CO_2H$ ); 3,68 (t,  $J = 6,6$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ); 2,85 (t,  $J = 6,6$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ).
- 20 Compuesto 10: p.f. 44-45°C. Microanálisis calc. para  $C_{10}H_{12}O_3$  (180,21): C 66,65, H 6,71; hallado: C 67,08, H 6,83.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO): 7,22, 7,15 (AB,  $J_{AB} = 7,8$ , 4 H arom.); 4,48 (s,  $CH_2CO_2H$ ); 4,02 (s,  $CH_2O-$ ); 2,29 (s,  $-CH_3$ ).
- Compuesto 11:  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $D_2O$ ): 7,22 (m, 1 H arom.); 7,15 (m, 3 H arom.); 4,43 (s,  $CH_2CO_2$ ); 3,82 (s,  $CH_2O-$ ); 2,26 (s,  $-CH_3$ ).
- 25 Compuesto 12: Microanálisis calc. para  $C_{10}H_{12}O_3$  (180,21): C 66,65, H 6,71; hallado: C 66,45, H 6,85.  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 7,27 (m, 1 H arom.); 7,17 (m, 3 H arom.); 4,51 (s,  $CH_2CO_2$ ); 4,05 (s,  $CH_2O-$ ); 2,26 (s,  $-CH_3$ ).  $^{13}C$ -RMN (100 MHz,  $d_6$ -DMSO): 171,56 ( $-C=O$ ); 136,33; 135,81; 129,90; 128,42; 127,70; 125,57; 70,48; 66,95; 18,33.
- Compuesto 13: Microanálisis calc. para  $C_9H_9ClO_3$  (200,62): C 53,88, H 4,52; hallado: C 53,62, H 4,11.  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 7,41 (m, 4 H arom.); 4,52 (s,  $CH_2CO_2$ ); 4,06 (s,  $CH_2O-$ ).  $^{13}C$ -RMN (100 MHz,  $d_6$ -DMSO): 171,46 ( $-C=O$ ); 136,96; 132,06; 129,39 (2 C arom.); 128,20 (2 C arom.); 71,14; 66,92.
- 30 Compuesto 14:  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $D_2O$ ): 7,34 (m, 1 H arom.); 7,20 (m, 3 H arom.); 4,45 (s,  $CH_2CO_2$ ); 3,82 (s,  $CH_2O-$ ).  $^{13}C$ -RMN (100 MHz,  $d_6$ -DMSO): 171,46 ( $-C=O$ ); 136,96; 132,06; 129,39 (2 C arom.); 128,20 (2 C arom.); 71,14; 66,92.  $^{13}C$ -RMN (100 MHz,  $D_2O$ ): 177,90 ( $-C=O$ ); 139,47; 133,78; 130,18; 128,18; 128,12; 126,68; 71,81; 68,93.
- 35 Compuesto 15: Microanálisis calc. para  $C_9H_9ClO_3$  (200,62): C 53,88, H 4,52; hallado: C 53,78, H 4,46.  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO): 7,54 (m, 1 H arom.); 7,42 (m, 1 H arom.); 7,33 (m, 3 H arom.); 4,62 (s,  $CH_2CO_2$ ); 4,13 (s,  $CH_2O-$ ).  $^{13}C$ -RMN (100 MHz,  $d_6$ -DMSO): 171,40 ( $-C=O$ ); 135,40; 131,78; 129,28; 129,20; 129,04; 127,15; 69,12; 67,21.
- Compuesto 16:  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $D_2O$ ): 7,28 (m, 2 H arom.); 7,00 (m, 2 H arom.); 4,65 (s,  $CH_2CO_2$ ); 3,84 (s,  $CH_2O-$ ).
- 40 Compuesto 17:  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $D_2O$ ): 7,27 (m, 1 H arom.); 7,04 (m, 3 H arom.); 4,45 (s,  $CH_2CO_2$ ); 3,82 (s,  $CH_2O-$ ).
- Compuesto 18:  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $D_2O$ ): 7,28 (m, 2 H arom.); 7,07 (m, 2 H arom.); 4,53 (s,  $CH_2CO_2$ ); 3,82 (s,  $CH_2O-$ ).
- 45 Compuesto 19: p.f. 81-83°C. Microanálisis calc. para  $C_{12}H_{16}O_3$  (208,26): C 69,21, H 7,74; hallado: C 68,83, H 7,66.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO): 6,82 (s, 2 H arom.); 4,50 (s,  $CH_2CO_2$ ); 4,01 (s,  $CH_2O-$ ); 2,29 (s, 2 meta- $CH_3$ ); 2,20 (s, para- $CH_3$ ).
- Compuesto 20: p.f. 103-105°C. Microanálisis calc. para  $C_{13}H_{18}O_3$  (222,29): C 70,24, H 8,16; hallado: C 69,91, H 8,33.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO): 6,93 (s, 1 H arom.); 4,57 (s,  $CH_2CO_2$ ); 4,07 (s,  $CH_2O-$ ); 2,21 (s, 2  $-CH_3$ ); 2,18 (s, 2  $-CH_3$ ).
- 50 Compuesto 21: p.f. 74-75°C. Microanálisis calc. para  $C_{11}H_{14}O_3$  (194,23): C 68,02, H 7,27; hallado: C 68,06, H 7,43.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO): 7,12 (s, 1 H arom.); 7,03 (m, 2 H arom.); 4,49 (s,  $CH_2CO_2$ ); 4,06 (s,  $CH_2O-$ ); 2,26 (s, 1

-CH<sub>3</sub>); 2,23 (s, 1 -CH<sub>3</sub>).

Compuesto 22: p.f. 54-56°C. Microanálisis calc. para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (194,23): C-68,02, H 7,27; hallado: C 67,89, H 7,20. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 7,16 (m, 1 H arom.); 6,98 (m, 2 H arom.); 4,48 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 4,03 (s, CH<sub>2</sub>O-); 2,25 (s, 2 -CH<sub>3</sub>).

5 Compuesto 23: p.f. 53-54°C. Microanálisis calc. para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>3</sub> (214,65): C 55,96, H 5,17; hallado: C 55,92, H 5,36. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 7,34 (m, 2 H arom.); 7,19 (m, 1 H arom.); 4,49 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 4,06 (s, CH<sub>2</sub>O-); 2,32 (s, -CH<sub>3</sub>).

10 Compuesto 24: p.f. 42-43°C. Microanálisis calc. para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (208,26): C 69,21, H 7,74; hallado: C 69,18, H 7,93. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 7,00 (m, 2 H arom.); 6,89 (m, 1 H arom.); 4,01 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 3,61 (t, J = 7,3, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 2,78 (t, J = 7,3, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 2,22 (s, 2 -CH<sub>3</sub>).

Compuesto 25: p.f. 50-51°C. Microanálisis calc. para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (208,26): C 69,21, H 7,74; hallado: C 69,24, H 7,88. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 6,83 (m, 3 H arom.); 4,00 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 3,63 (t, J = 7,2, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 2,50 (t, J = 7,2, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 2,22 (s, 2 -CH<sub>3</sub>).

15 Compuesto 26: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O): 7,29 (m, 5 H arom.); 3,85 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 3,50 (t, J = 6,6, CH<sub>2</sub>O-); 2,63 (t, J = 7,0, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,62 (m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-).

Compuesto 27: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 7,61 (m, 1 H arom.); 7,43 (m, 2 H arom.); 7,31 (m, 1 H arom.); 3,82 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 3,65 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 2,83 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-).

20 Compuesto 28: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 7,06 (m, 2 H arom.); 6,79 (m, 2 H arom.); 3,73 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 3,65 (s, OCH<sub>3</sub>); 3,35 (m, CH<sub>2</sub>O-); 2,42 (m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,44 (m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O): 178,28 (-C=O); 156,92; 135,74; 129,72 (2 C arom.); 114,05 (2 C arom.); 70,96; 69,48; 55,47; 33,86; 28,18; 27,35.

Compuesto 29: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 7,02, 6,74 (AB, J<sub>AB</sub> = 8,8, 4 H arom.); 3,90 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 3,63 (s, OCH<sub>3</sub>); 3,35 (t, J = 6,4, CH<sub>2</sub>O-); 2,47 (t, J = 7,2, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,68 (m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 171,76 (-C=O); 157,80; 133,57; 129,20 (2 C arom.); 113,68 (2 C arom.); 69,85; 67,44; 54,93; 30,90; 30,72.

25 Compuesto 30: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 7,11 (s, 4 H arom.); 3,80 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 3,42 (t, J = 6,4, CH<sub>2</sub>O-); 2,56 (t, J = 7,6, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,21 (s, -CH<sub>3</sub>); 1,79 (m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O): 178,28 (-C=O); 139,31; 135,99; 129,23 (2 C arom.); 128,64 (2 C arom.); 70,40; 69,57; 31,01; 30,58; 20,06.

Compuesto 31: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 7,25 (m, 4 H arom.); 3,92 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 3,56 (t, J = 6,4, CH<sub>2</sub>O-); 2,70 (t, J = 7,9, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,32 (s, -CH<sub>3</sub>); 1,87 (m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O): 178,28 (-C=O); 140,63; 136,69; 130,29; 129,15; 126,35; 126,22; 70,58; 69,54; 29,30; 28,88; 18,35.

30 Compuesto 32: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 6,92 (m, 5 H arom.); 3,72 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 3,23 (t, J = 6,9, CH<sub>2</sub>O-); 2,70 (t, J = 7,9, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,37 (m, 4 H de C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 1,07 (m, 2 H de C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O): 177,99 (-C=O); 142,72; 128,42 (2 C arom.); 128,34 (2 C arom.); 125,68; 71,14; 69,72; 35,50; 30,95; 28,76; 25,20.

35 Compuesto 33: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 7,05, 6,74 (AB, J<sub>AB</sub> = 8,5, 4 H arom.); 3,80 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 3,62 (s, OCH<sub>3</sub>); 3,50 (t, J = 7,2, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 2,65 (t, J = 7,2, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 177,92 (-C=O); 157,59; 130,68; 129,69 (2 C arom.); 113,60 (2 C arom.); 71,35; 68,08; 54,93; 35,80.

Compuesto 34: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 7,23 (m, 5 H arom.); 3,89 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 3,67 (t, J = 6,8, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 2,82 (t, J = 6,8, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O): 176,52 (-C=O); 138,89; 129,01 (2 C arom.); 128,76 (2 C arom.); 126,60; 71,84; 68,58; 35,06.

40 Compuesto 35: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 7,20 (m, 5 H arom.); 4,00 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 3,45 (t, J = 6,4, CH<sub>2</sub>O-); 2,62 (t, J = 7,6, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,79 (m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 171,70 (-C=O); 141,74; 128,27 (2 C arom.); 128,25 (2 C arom.); 125,69; 68,84; 67,40; 30,11; 30,97.

Compuesto 36: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 7,29 (m, 2 H arom.); 7,01 (m, 2 H arom.); 3,91 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 3,86 (s, OCH<sub>3</sub>); 3,73 (t, J = 6,8, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 2,93 (t, J = 6,8, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O): 178,21 (-C=O); 157,40; 130,77; 128,21; 126,91; 121,15; 111,73; 70,31; 69,40; 55,74; 29,63.

45 Compuesto 37: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 7,21 (m, 1 H arom.); 7,08 (m, 1 H arom.); 6,91 (m, 1 H arom.); 3,78 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); 3,60 (t, J = 6,8, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 2,88 (t, J = 6,8, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-).

Compuesto 38: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 6,73 (m, 2 H arom.); 6,62 (m, 1 H arom.); 3,90 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 3,62, 3,58 (2s, 2 OCH<sub>3</sub>); 3,36 (t, J = 6,4, CH<sub>2</sub>O-); 2,47 (t, J = 7,4, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,70 (m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O): 171,78 (-C=O); 148,65; 146,93; 134,24; 120,00; 112,29; 111,90; 69,88; 67,46; 55,51; 55,35; 31,23; 31,18.

50 Compuesto 39: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 7,32, 7,09 (AB, J<sub>AB</sub> = 8,0, 4 H arom.); 3,76 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 3,50 (t, J = 6,8, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 2,67 (t, J = 6,8, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 172,045 (-C=O); 138,55; 131,08 (2 C

arom.); 130,96 (2 C arom.); 119,03; 70,57; 68,24; 34,90.

Compuesto 40: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 7,18 (m, 2 H arom.); 7,11 (m, 2 H arom.); 4,36 (m, CH-OCH<sub>2</sub>); 4,00 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 3,05 (dd, 2 H); 2,91 (dd, 2 H). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 171,76 (-C=O); 140,88 (2 C arom.); 126,29 (2 C arom.); 124,50 (2 C arom.); 79,94; 65,80; 38,90 (2 C).

5 Compuesto 41: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 7,38 (m, 1 H arom.); 7,22 (m, 3 H arom.); 4,91 (m, CH-OCH<sub>2</sub>); 3,86 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 2,91 (m, 1 H); 2,70 (m, 1 H); 2,18 (m, 1 H); 1,99 (m, 1 H). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O): 171,76 (-C=O); 144,95; 141,77; 129,04; 126,52; 125,52; 125,22; 83,40; 67,18; 31,58; 29,65.

10 Compuesto 42: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 7,18, 7,11 (AB, J<sub>AB</sub> = 8,2, 4 H arom.); 4,90 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 3,31 (t, J = 6,4, CH<sub>2</sub>O-); 2,49 (t, J = 7,3, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,65 (m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 171,70 (-C=O); 140,75; 130,28; 130,18 (2 C arom.); 128,13 (2 C arom.); 69,64; 67,39; 30,01; 30,88.

Compuesto 43: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 6,84 (m, 5 H arom.); 3,78 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 3,70 (s, 2 OCH<sub>3</sub>); 3,60 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 2,71 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-).

15 Compuesto 44: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 7,36 (m, 4 H arom.); 4,55 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 3,91 (s, CH<sub>2</sub>O-); 2,93 (m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,22 (d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O): 178,06 (-C=O); 149,67; 134,74; 128,92 (2 C arom.); 126,79 (2 C arom.); 72,30; 68,61; 33,42; 23,31 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Compuesto 45: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 7,21 (m, 4 H arom.); 4,41 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 3,78 (s, CH<sub>2</sub>O-); 2,49 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,44 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,64 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0,75 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O): 178,07 (-C=O); 143,69; 134,49; 128,78 (4 C arom.); 72,35; 68,60; 34,58; 33,13; 21,72; 13,28.

20 Compuesto 46: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 7,22 (m, 4 H arom.); 4,42 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 3,78 (s, CH<sub>2</sub>O-); 2,52 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,06 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O): 178,03 (-C=O); 145,01; 134,43; 128,88 (2 C arom.); 128,14 (2 C arom.); 72,28; 68,50; 28,02; 15,07.

25 Compuesto 47: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 7,20, 6,87 (AB, J<sub>AB</sub> = 8,2, 4 H arom.); 4,42 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 3,99 (s, CH<sub>2</sub>O-); 3,88 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,66 (m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,42 (m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0,90 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 171,73 (-C=O); 158,36; 129,67; 129,52 (2 C arom.); 114,20 (2 C arom.); 71,79; 67,17; 66,64; 30,83; 18,82; 13,74.

Compuesto 48: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 7,55 (m, 4 H arom.); 7,37 (m, 5 H arom.); 4,49 (s, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 3,82 (s, CH<sub>2</sub>O-).

#### Ejemplo 2: Administración oral de insulina en ratas

30 Se obtuvo insulina (humana recombinante) de ICN Biomedicals (Aurora, OH) como polvo a granel. Para preparar disoluciones madre, se disolvió insulina en agua desionizada (pH ~6,5) para obtener una concentración de 15 mg/ml. Se mantuvieron las disoluciones madre congeladas a -20°C en alícuotas de 1,0 ml hasta que se usaron. Para las disoluciones de dosificación, se disolvió agente de administración en agua desionizada para obtener una concentración final de 200 mg/ml. Se convirtió la forma de ácido libre de agente de administración en la sal de sodio mediante adición de un equivalente de hidróxido de sodio (1,0 N). Se agitaron las disoluciones con vórtex, se soncaron y se calentaron, y, si era necesario, se añadió hidróxido de sodio adicional en cantidades de µl para alcanzar una solubilidad uniforme. Se ajustaron las disoluciones a un pH de 3,5-8,5 mediante la adición o bien de ácido clorhídrico o bien de hidróxido de sodio. Entonces se añadió disolución madre de insulina (normalmente 66,7 µl) a la disolución de agente de administración para obtener una concentración final de 0,5 mg/ml. Tras la solubilización y adición de fármaco, se llevaron las disoluciones hasta el volumen final mediante la adición de agua desionizada.

40 Se administró insulina a ratas Sprague-Dawley macho o bien sola o bien en combinación con un compuesto de agente de administración mediante sonda oral (v.o.). Se sometieron las ratas a ayuno durante 18-24 horas antes de la dosificación. Para la dosificación, se cortó un catéter de Rusch de 8 French a 11 cm de longitud y se adaptó para ajustarse a una jeringa de 1 ml. Se llenó la jeringa con disolución de dosificación y se secó con un trapo el exceso de disolución del catéter. Se insertó el catéter en la boca de la rata y se alimentó por el esófago (10,0 cm). Se administró la disolución de dosificación presionando el émbolo de jeringa mientras se sujetaba la rata en una posición erguida.

#### Recogida y manipulación de muestras: insulina

50 Durante la toma de muestras de sangre, se expusieron las ratas brevemente (~10 s) a dióxido de carbono hasta que se postraron, inmediatamente antes de cada punto de tiempo de toma de muestras. Para la toma de muestras de sangre, se insertó un tubo capilar de 77 mm en el seno retroorbital. Se recogieron muestras de sangre antes de la dosificación (tiempo 0) y a los 15, 30, 45 y 60 minutos tras la dosificación. Se recogieron muestras en tubos Capiject® (Terumo Corporation, Tokio, Japón) que contenían un activador de coágulos (parte superior roja, tubos separadores de suero). Se dejó que coagularan las muestras durante ~20 min a 4°C. Tras la coagulación, se

centrifugaron las muestras a 10.000 rpm durante 4 minutos a 6°C con el fin de separar el suero. Se recogió el suero en tubos Eppendorf y se congelaron a -20°C hasta que se sometieron a ensayo.

#### Método bioanalítico y análisis de datos – ensayo de insulina

- 5 Se cuantificaron concentraciones de insulina en suero de rata usando un kit de radioinmunoensayo (RIA) de Diagnostic System Laboratories, Inc. Webster, TX. Se obtuvo suero de ratas de manera interna a partir de animales de reserva y se usó para preparar patrones de calibración y muestras de control de baja y alta calidad (LQC, HQC). Se prepararon las muestras de control de baja y alta calidad para la segunda curva a 30 y 150  $\mu$ UI/ml, respectivamente. Se prepararon patrones de calibración nuevos diariamente y se almacenaron muestras de control de calidad a una temperatura nominal de -20°C. Se leyeron valores de concentración (muestras de prueba) a partir de la curva patrón, se calculó el promedio para cada punto de tiempo (n=5) y se representó gráficamente como concentración de insulina en suero media ( $\pm$  EEM) frente al tiempo.
- 10

Tabla 2:

Compuesto n.º	% de $C_{\min}$ de glucosa (rata)
1	-36,5
2	-54,3
3	-30,1
4	-54,3
5	-39,7
6	-20,9
7	-41,9
8	-33,5
9	-29,3
10	-46,6
11	-23,7
13	-45,3
14	-35,3
15	-39,9
16	-18,1
17	-17,6
18	-14,6
19	-27,5
21	-35,0
23	-5,5
24	-24,7
25	-4,6
26	-21,0
27	-11,3
28	-10,6
29	-36,3
30	-19,5
31	-6,1
32	-15,1
33	-9,8
34	-32,2
35	-26,1
36	-4,4
37	-30,0
39	-31,6
40	-15,8
41	-27,8
42	-20,4

#### Ejemplo 3: Administración de heparina en ratas

- 15 Se prepararon disoluciones de dosificación oral que contenían compuesto de agente de administración y heparina sódica USP en propilenglicol acuoso al 25%. O bien se usó la sal de sodio del compuesto de agente de administración o bien se convirtió el ácido libre en la sal de sodio con un equivalente de hidróxido de sodio. Se mezclaron el compuesto de agente de administración y heparina (aproximadamente 166-182 UI/mg) mediante vórtex como polvos secos. Se disolvió esta mezcla seca en propilenglicol acuoso al 25% v/v, se agitó con vórtex y se colocó en un sonicador (a aproximadamente 37°C). Se ajustó el pH a aproximadamente 7 (6,5 - 8,5) con NaOH acuoso (2 N). Se sonicó la disolución de dosificación para producir una disolución transparente. Se ajustó el volumen final hasta aproximadamente 3,0 ml.
- 20

## ES 2 538 254 T3

5 Se sometieron ratas Sprague-Dawley macho a ayuno durante 24 horas y se anestesiaron con clorhidrato de ketamina (88 mg/kg) por vía intramuscular inmediatamente antes de la dosificación y de nuevo según fuera necesario para mantener la anestesia. A un grupo de dosificación de cinco animales se les administró una de las disoluciones de dosificación. Se adaptó un catéter de Rusch de 8 French de 11 cm a una jeringa de 1 ml con una punta de pipeta. Se llenó la jeringa con disolución de dosificación extrayendo la disolución a través del catéter, que entonces se secó con un trapo. Se introdujo el catéter por el esófago dejando 1 cm de tubo más allá de los incisivos. Se administró la disolución de dosificación presionando el émbolo de jeringa.

10 Se recogieron muestras de sangre con citrato mediante punción cardiaca tras la administración de ketamina (88 mg/kg), normalmente a las 0,25, 0,5, 1,0 y 1,5 horas tras la dosificación. Se recogieron muestras de sangre con citrato mediante punción cardiaca tras la administración de ketamina (88 mg/kg), normalmente a las 0,5, 1,0, 2,0, 3,0 y 4,0 horas tras la dosificación. Se verificó la absorción de LMWH mediante un aumento de LMWH en plasma medido mediante el ensayo anti-factor Xa, ensayo anti-Xa de heparina CHROMOSTRATE™ (disponible de Organon Teknika Corporation, Durham, NC).

Compuesto de agente de administración	Dosis de compuesto de agente de administración (mg/kg)	Dosis de LMWH (UI/kg)	Dosis en volumen (ml/kg)	Concentración de LMWH en plasma pico media (UI/ml) ± DE
2	300	100	3	1,828
19	300	100	3	0,336
A*	300	100	3	0,984

\* El agente de administración A es la sal de monosodio de ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico.

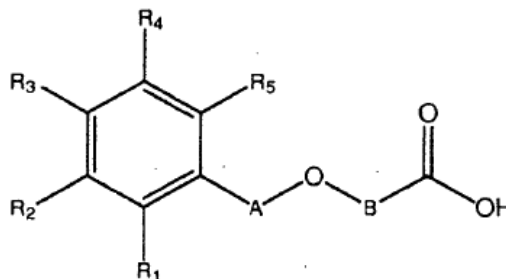
15

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende:

(A) un agente biológicamente activo; y

(B) al menos un compuesto de agente de administración que tiene la fórmula



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, opcionalmente sustituido;

B es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> lineal o ramificado, opcionalmente sustituido;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente H, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, haloalcoxilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, -C(O)R<sup>8</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, carbonato, ureido, -CX<sub>3</sub> o -CN, opcionalmente interrumpidos por un grupo O, N, S o -C(O)-, en los que A y R<sub>1</sub> pueden formar juntos un grupo cicloalquilo, en los que

R<sup>8</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o -NH<sub>2</sub>;

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, y R<sup>12</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; y

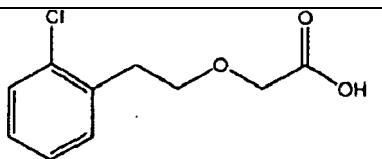
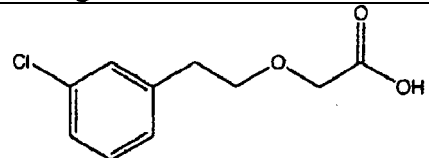
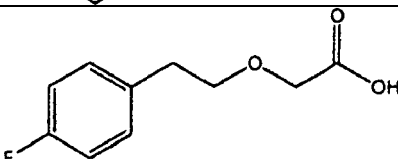
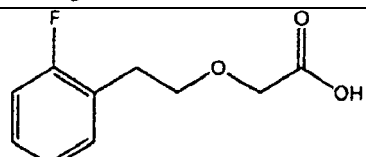
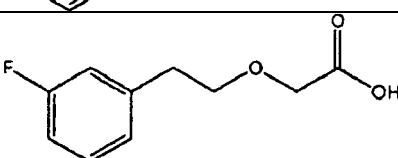
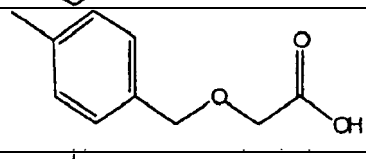
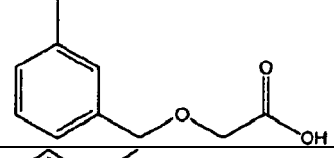
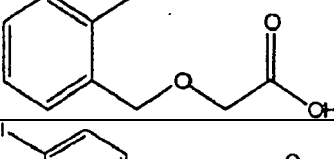
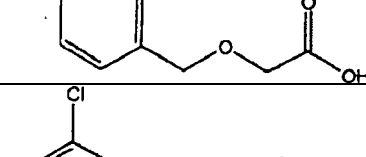
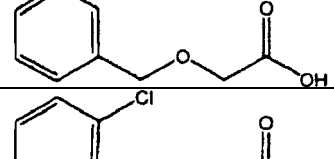
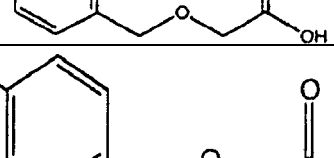

X es un halógeno,

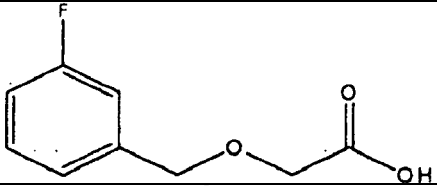
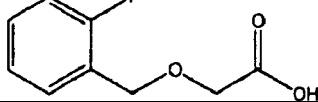
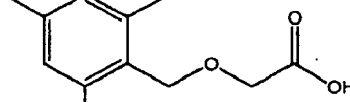
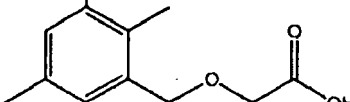
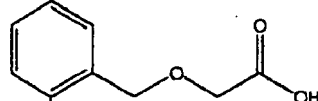
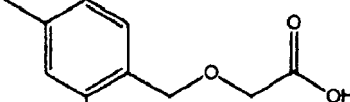
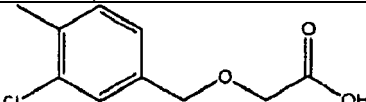
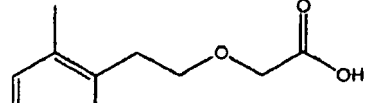
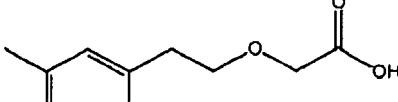
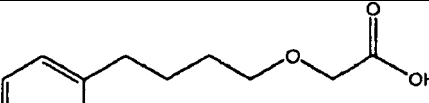
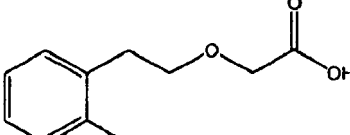
en la que el término "sustituido" se refiere a sustitución con uno cualquiera o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes: halógeno, hidróxido y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

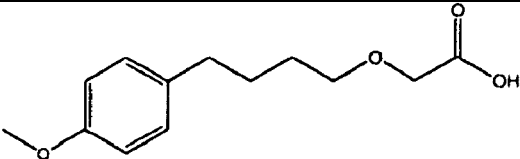

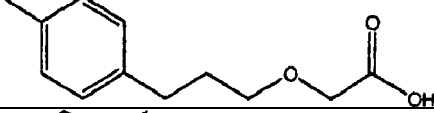
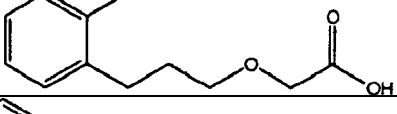
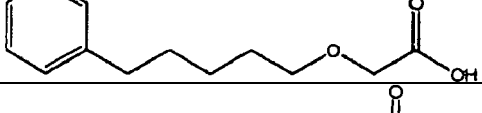
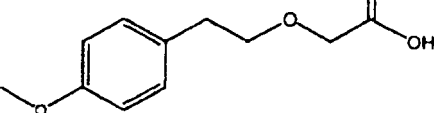
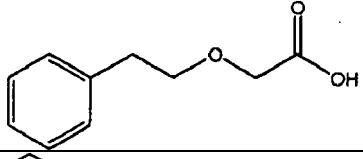
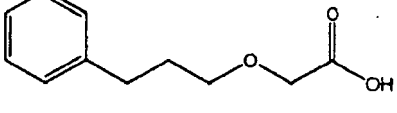
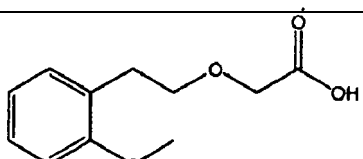
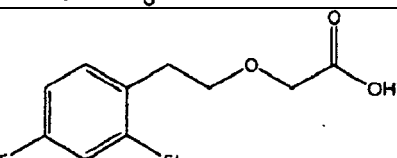
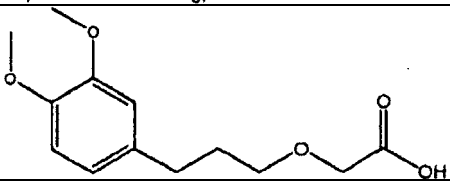
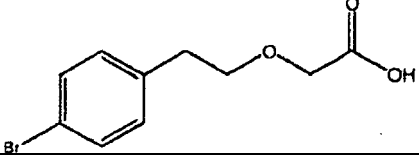
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho compuesto de agente de administración se selecciona de:

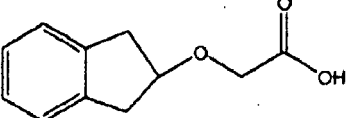
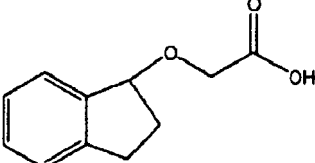
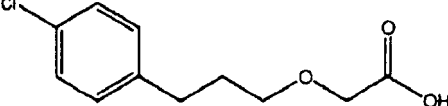
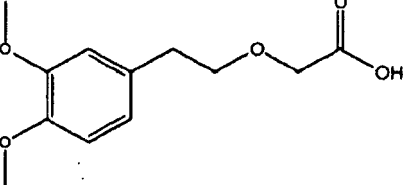
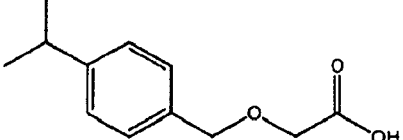
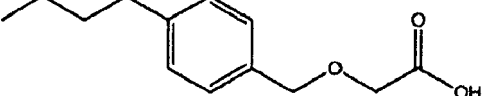
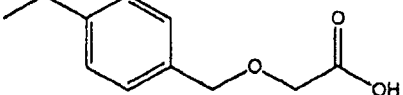
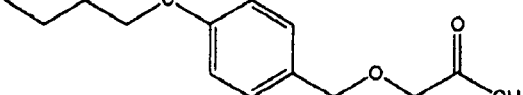
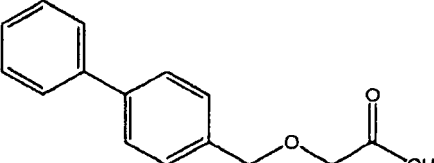
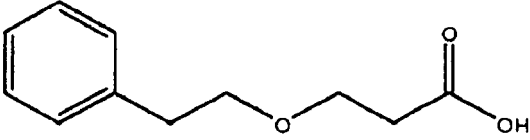
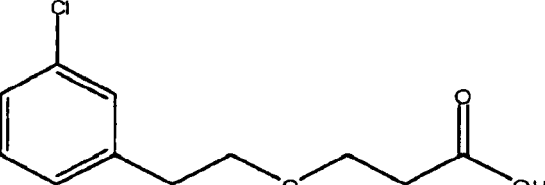
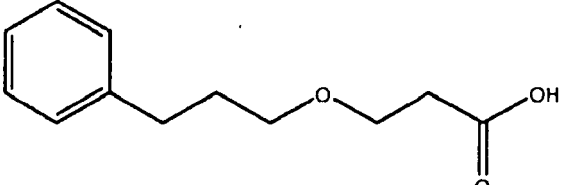
Compuesto n.º	
1	
2	
3	
4	

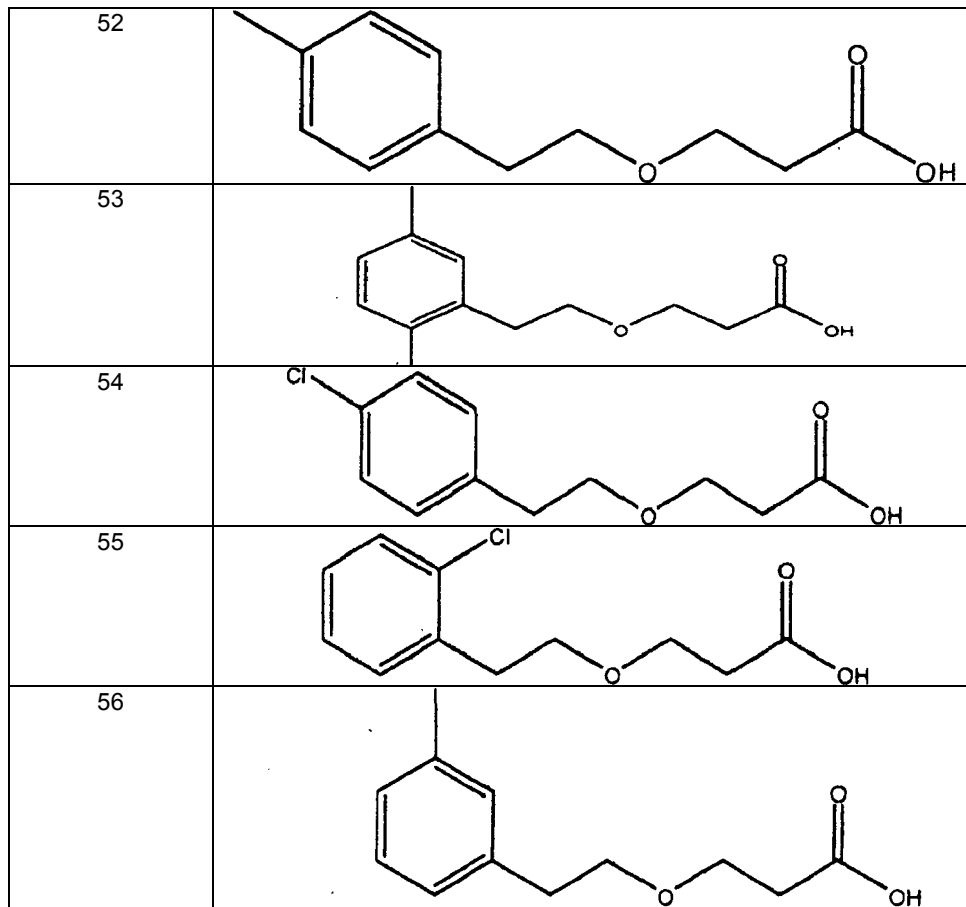


5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

17	 <chem>CC(=O)OCCOCc1ccc(F)cc1</chem>
18	 <chem>CC(=O)OCCOCc1ccccc1F</chem>
19	 <chem>CC(=O)OCCOCc1c(C)c(C)cc(C)c1</chem>
20	 <chem>CC(=O)OCCOCc1c(C)c(C)cc(C)c1</chem>
21	 <chem>CC(=O)OCCOCc1cccc(C)c1</chem>
22	 <chem>CC(=O)OCCOCc1ccc(C)cc1</chem>
23	 <chem>CC(=O)OCCOCc1cc(C)ccc(Cl)c1</chem>
24	 <chem>CC(=O)OCCOCc1ccc(C)cc1</chem>
25	 <chem>CC(=O)OCCOCc1cccc(C)c1</chem>
26	 <chem>CC(=O)OCCOCc1ccccc1</chem>
27	 <chem>CC(=O)OCCOCc1cccc(C(F)(F)F)c1</chem>

28	 <chem>COc1ccc(cc1)CCOC(=O)C</chem>
29	 <chem>COc1ccc(OC)cc1CCOC(=O)C</chem>
30	 <chem>COc1cccc(c1)CCOC(=O)C</chem>
31	 <chem>COc1ccccc1C2=CC=CC=C2CCOC(=O)C</chem>
32	 <chem>c1ccccc1CCOC(=O)C</chem>
33	 <chem>COc1ccc(cc1)CCOC(=O)C</chem>
34	 <chem>c1ccccc1CCOC(=O)C</chem>
35	 <chem>c1ccccc1CCOC(=O)C</chem>
36	 <chem>COc1ccccc1C2=CC=CC=C2CCOC(=O)C</chem>
37	 <chem>Fc1ccc(Cl)cc1CCOC(=O)C</chem>
38	 <chem>COc1cc(OC)c(OC)cc1CCOC(=O)C</chem>
39	 <chem>Brc1ccc(cc1)CCOC(=O)C</chem>

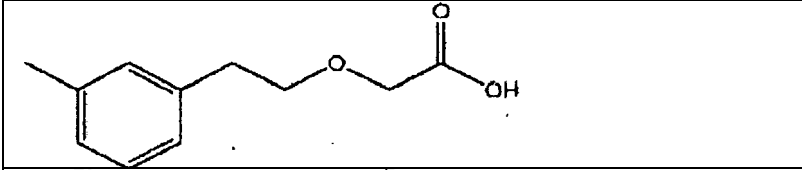
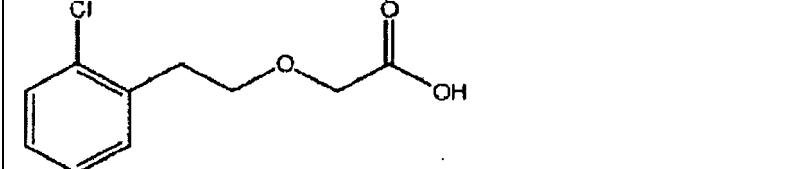
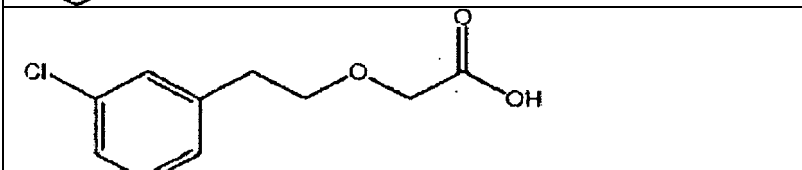
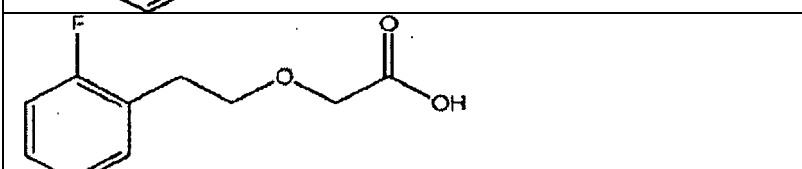
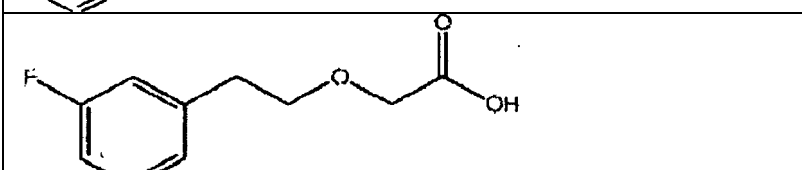
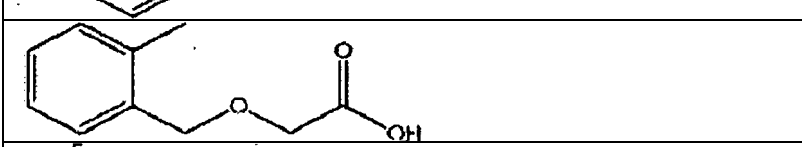
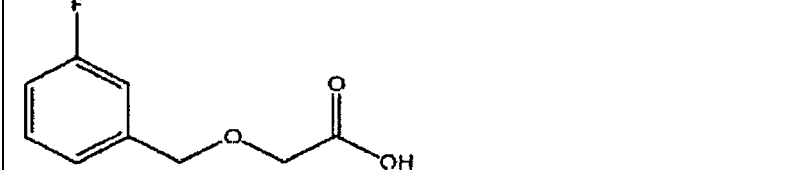
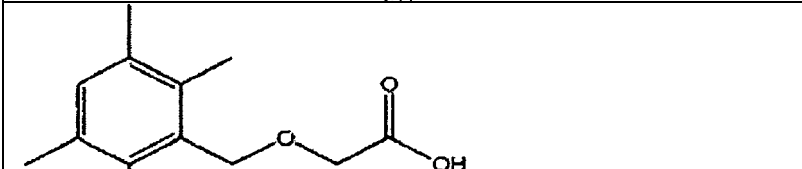
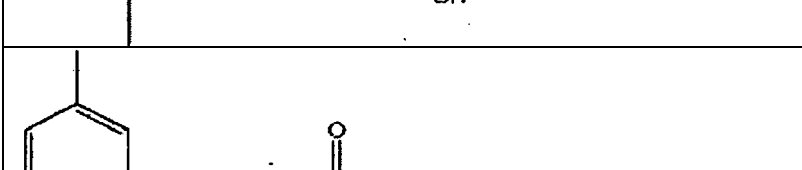
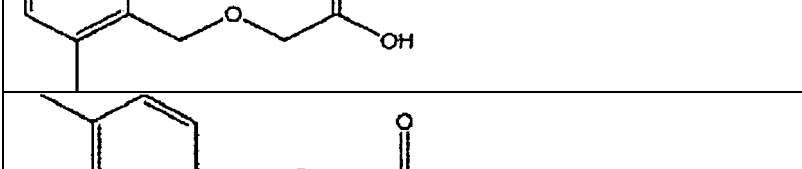
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	

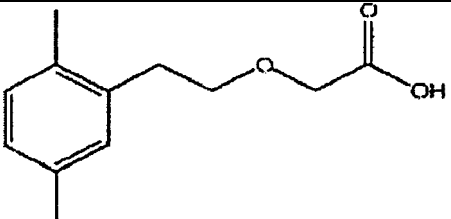
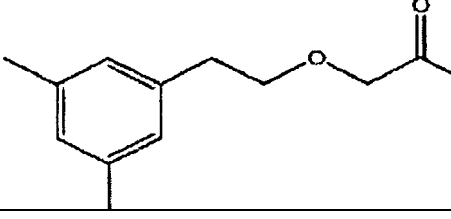
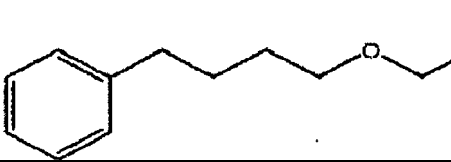
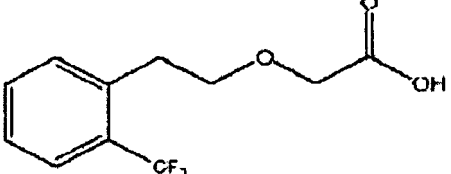
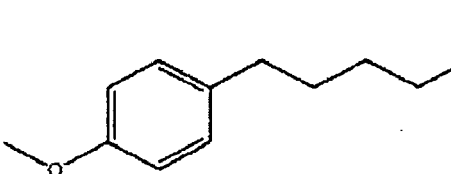
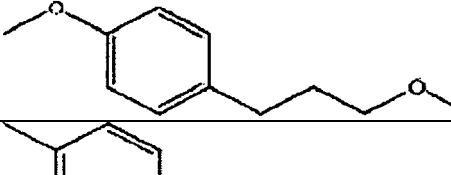
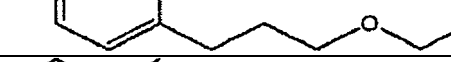
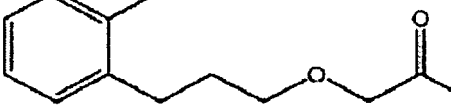
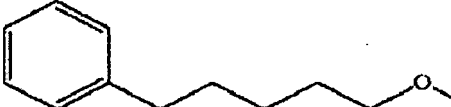
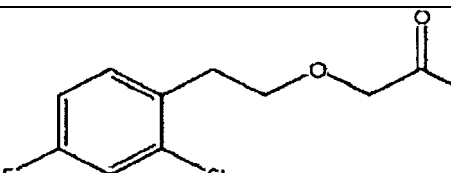


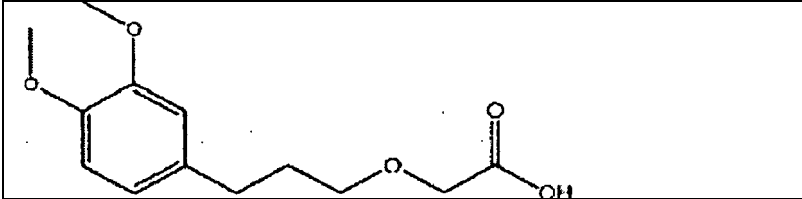
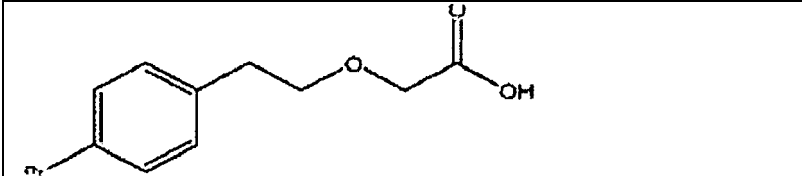
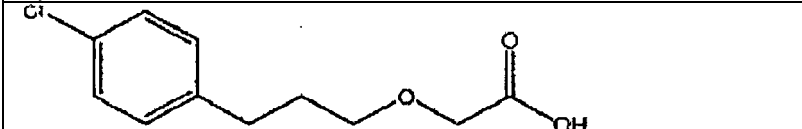
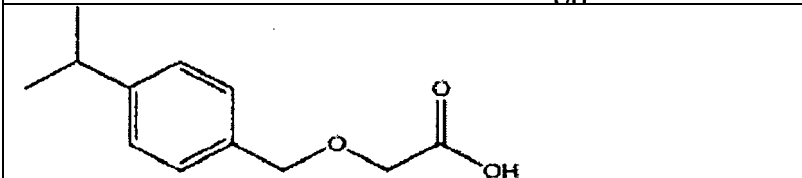
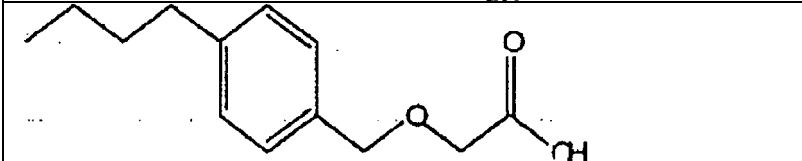
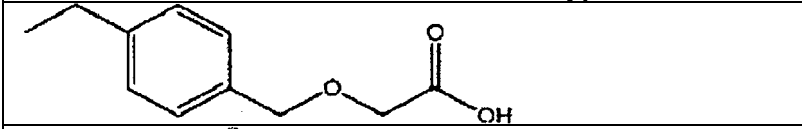
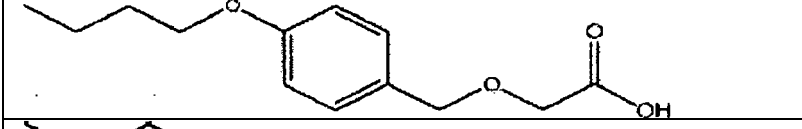
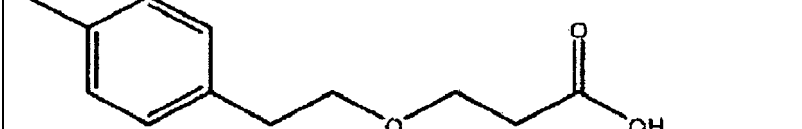
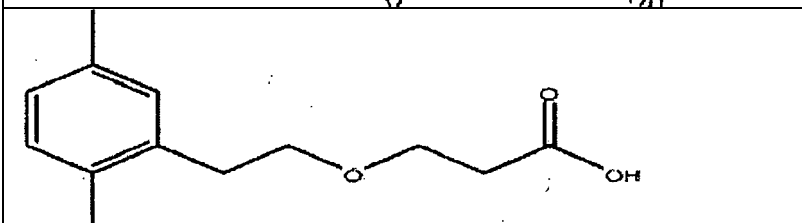
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que A es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no ramificado y no sustituido.
- 5 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que B es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> no ramificado y no sustituido.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que B es un grupo metileno.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido o hidroxilo.
- 10 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es un metilo, cloro, flúor, metoxilo, bromo, 1-metiletilo, butilo, etilo, -OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub> o fenilo.
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es metilo.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es cloro.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es flúor.
- 15 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es metoxilo.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es bromo.
- 20 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es 1-metiletilo.
14. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es butilo.

15. Compuesto seleccionado de:

	Compuesto 3
	Compuesto 5
	Compuesto 6
	Compuesto 8
	Compuesto 9
	Compuesto 12
	Compuesto 17
	Compuesto 20
	Compuesto 21
	Compuesto 23

	Compuesto 24
	Compuesto 25
	Compuesto 26
	Compuesto 27
	Compuesto 28
	Compuesto 29
	Compuesto 30
	Compuesto 31
	Compuesto 32
	Compuesto 37

	Compuesto 38
	Compuesto 39
	Compuesto 42
	Compuesto 44
	Compuesto 45
	Compuesto 46
	Compuesto 47
	Compuesto 52
	Compuesto 53

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

16. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho agente biológicamente activo comprende al menos una proteína, polipéptido, péptido, hormona, polisacárido, mucopolisacárido, hidrato de carbono, molécula orgánica polar pequeña o lípido.
- 5 17. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho agente biológicamente activo se selecciona de: amilina y agonistas de amilina; adrenocorticotropina; antígenos; agentes antimicrobianos, antibióticos, agentes antibacterianos y agentes antifúngicos; los ejemplos no limitativos de antibióticos incluyen antibióticos de acción sobre bacterias Gram-positivas, antibióticos bacteriocidas, antibióticos lipopeptídicos, antibióticos de péptidos cíclicos, daptomicina y análogos de la misma; agentes antimigrañosos; BIBM-4096BS, antagonistas de proteínas relacionadas con el gen de la calcitonina, succinato de sumatriptán; antivirales, aciclovir, valaciclovir; factor natriurético auricular; argatrobán;
- 10



bisfosfonatos, alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, risedronato, tiludronato, zoledronato, EB1053 y YH529; BIBN4096BS - ([R-(R\*,S\*)]-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)-1-piperidincarboxamida); calcitonina, calcitonina de salmón, calcitonina de anguila, calcitonina porcina, calcitonina humana; colecistocinina (CCK) y agonistas de CCK, CCK-8; cromolina sódica (cromoglicato de sodio o disodio); CPHPC; ciclosporina; desferrioxamina (DFO); eritropoyetina; exedina y agonistas de exedina, exendina-3, exendina-4; filgrastim; hormona estimulante del folículo (recombinante y natural); nitrato de galio; glucagón; péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), glucagón, péptido similar al glucagón 2 (GLP-2); glucocerebrosidasa; hormona de liberación de gonadotropina; factor de liberación de la hormona del crecimiento; hormonas de liberación de la hormona del crecimiento; hormona del crecimiento, hormona del crecimiento humana (hGH), hormona del crecimiento humana recombinante (rhGH), hormona del crecimiento bovina, hormona del crecimiento porcina; heparina, heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular, heparina de ultrabajo peso molecular, heparina sintética, fondiparinux; insulina, insulina porcina, insulina bovina, insulina humana, insulina humana recombinante, que tiene opcionalmente contraiones incluyendo zinc, sodio, calcio y amonio; factor de crecimiento similar a insulina, IGF-1; interferones, interferón  $\alpha$ , interferón  $\beta$ , interferón omega, interferón  $\gamma$ ; interleucina-1; interleucina-2; interleucina-11; interleucina-21; hormona luteinizante y hormona de liberación de la hormona luteinizante; leptina (proteína OB); sal de metifenidato; anticuerpos monoclonales, retuxin, receptores solubles de tnf-alfa; oxitocina; hormona paratiroidea (PTH), PTH 1-34 y PTH 1-38, y otros fragmentos de hormona paratiroidea; péptido YY (PYY), agonistas de PYY, PYY3-36; inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-4); prostaglandinas; inhibidores de proteasa; somatostatina; trombopoyetina; vancomicina; vasopresina; vitaminas; vacunas, vacunas frente a ántrax, vacunas frente a *Y. pestis*, vacunas frente a influenza, vacunas frente al herpes; análogos, fragmentos, miméticos y derivados modificados con polietilenglicol de cualquiera de los compuestos anteriores, y cualquier combinación de los mismos.