(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 586 423**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/28 (2006.01)
A61K 38/29 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/727 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2005** **E 05804827 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016** **EP 1745004**

(54) Título: **Compuestos de aril cetona y composiciones para administrar principios activos**

(30) Prioridad:

14.05.2004 US 571090 P
14.05.2004 US 571092 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.10.2016

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

RATH, PARSHURAM;
GOMEZ-ORELLANA, M., I y
VUOCOLO, EDMUND, A.,

(74) Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 586 423 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de aril cetona y composiciones para administrar principios activos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de aril cetona para administrar principios activos a una diana. Estos compuestos son muy adecuados para formar mezclas no covalentes con principios activos para administración oral y por otras vías a animales. Se proporcionan también métodos para la preparación y el uso de tales composiciones para la preparación de un medicamento para la administración oral de un principio biológicamente activo a un animal.

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

En la administración a animales de agentes terapéuticos y principios biológicamente activos y químicamente activos las barreras vienen impuestas por el cuerpo. Ejemplos de barreras físicas son la piel, el epitelio, las bicapas lipídicas y diversas membranas de órganos que son relativamente impermeables a ciertos principios activos pero que deben atravesarse antes de alcanzar un objetivo, tal como el sistema circulatorio. Las barreras químicas incluyen las variaciones de pH en el tracto gastrointestinal (GI) y las enzimas degradadoras.

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

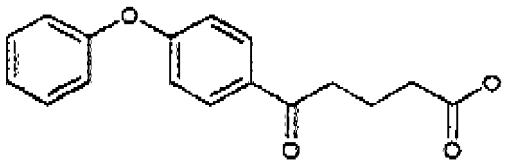
Los métodos anteriores para la administración oral de agentes farmacológicos vulnerables se han basado en la administración concomitante de adyuvantes (por ejemplo, resorcinoles y tensioactivos no iónicos tales como oleil éter de polioxietileno y éter de n-hexadecilpoliotileno) para aumentar la permeabilidad de forma artificial de las paredes intestinales, así como la administración concomitante de inhibidores enzimáticos (por ejemplo, inhibidores de la tripsina pancreática, diisopropilfluorofosfato (DFF) y trasilol) para inhibir la degradación enzimática. Se han descrito también liposomas como sistemas de administración de fármacos para la insulina y la heparina. Sin embargo el uso de amplio espectro de tales sistemas de administración de fármacos se ha descartado porque: (1) los sistemas requieren cantidades tóxicas de adyuvantes o inhibidores; (2) no están disponibles cargas de bajo peso molecular adecuadas, es decir, principios activos; (3) los sistemas muestran una estabilidad escasa y una vida útil de almacenamiento inadecuada; (4) los sistemas son difíciles de fabricar; (5) los sistemas no pueden proteger al principio activo (carga); (6) los sistemas alteran de manera adversa el principio activo; o (7) los sistemas no pueden permitir o promover la absorción del principio activo.

Se han usado microesferas derivadas de proteínas para administrar fármacos. Véase, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 5.401.516; 5.443.841; y Re. 35.862. Además, se han usado ciertos aminoácidos modificados para administrar fármacos, véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 5.629.020; 5.643.957; 5.766.633; 5.776.888; y 5.866.536, y las publicaciones de patente internacional n.^{os} WO 98/49135; WO 00/06534; WO 00/07979; WO 00/40203; WO 00/47188; WO 00/50386; WO 00/59863; WO 01/32130, WO 01/32596, WO 01/44199, WO 01/51454, WO 02/02509, WO 02/15959, WO 02/16309, WO 02/20466, WO 02/19969, WO 02/69937 y WO 03/45306.

Más recientemente, se ha conjugado un polímero con un aminoácido modificado o un derivado del mismo a través de un grupo de unión para proporcionar agentes de administración poliméricos. Véase la publicación de patente internacional n.º WO 00/40203.

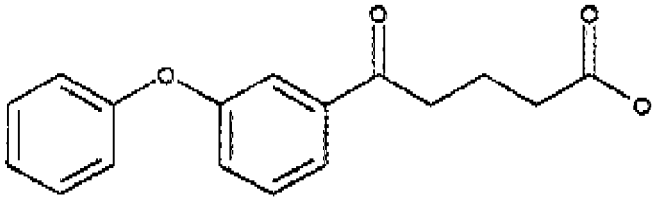
Sin embargo, todavía existe la necesidad de sistemas de administración simples, baratos que se preparen fácilmente y que puedan liberar principios activos por rutas diferentes.

La presente invención proporciona compuestos de aril cetona específicos y composiciones que los contienen que facilitan la administración de principios activos biológicos. El compuesto de aril cetona se selecciona de



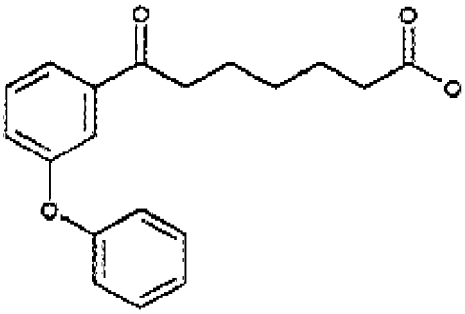
Ácido 5-oxo-5-(4-fenoxi-fenil)-pentanoico

Compuesto 40



Ácido 5-oxo-5-(3-fenoxi-fenil)-pentanoico

Compuesto 41



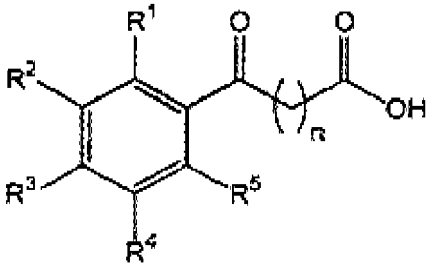
Ácido 7-oxo-7-(3-fenoxi-fenil)-heptanoico

Compuesto 42

o una sal del mismo.

En otra realización, la presente invención se dirige a una composición que comprende:

(A) al menos un principio biológicamente activo seleccionado de insulina, hormona paratiroidea, heparina, PYY, y cualquier combinación de los mismos, y (B) un compuesto de la fórmula:



en la que

n es un número entero de 1 a 9, y

R^1 a R^5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1 a C_6, alcoxilo C_1 a C_6, alquenilo C_2 a C_6, halógeno, hidroxilo, $-NHC(O)-CH_3$ o $-O-C_6H_5$,

o una sal del mismo.

Se establecen las realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

En una realización preferida, n=2-8.

En otra realización preferida, n=8.

En otra realización preferida, n=7.

En otra realización preferida, n=6.

En otra realización preferida, n=5.

En otra realización preferida, n=4.

En otra realización preferida, n=3.

En otra realización preferida, n=2 y R^1 a R^5 son hidrógeno.

En otra realización preferida, n=8 y R^1 a R^5 son hidrógeno.

En otra realización preferida, n=7 y R^1 a R^5 son hidrógeno.

En otra realización preferida, n=6 y R^1 a R^5 son hidrógeno.

En otra realización preferida, n=5 y R^1 a R^5 son hidrógeno.

En otra realización preferida, n=4 y R^1 a R^5 son hidrógeno.

En otra realización preferida, n=3 y R^1 a R^5 son hidrógeno.

En otra realización preferida, R^1 y R^5 son hidrógeno.

En otra realización preferida, R^1 y R^5 son hidrógeno y n=2

En otra realización preferida, R^3 es un hidroxilo.

En otra realización preferida, R^3 es un hidroxilo y n=8.

En otra realización preferida, R^1 es un hidroxilo.

En otra realización preferida, R^1 es un hidroxilo y n=8.

En otra realización preferida, R^3 es metoxilo.

En otra realización preferida, R^3 es metoxilo y n=2.

En otra realización preferida, R^3 es metoxilo y n=3.

En otra realización preferida, R^2 y R^4 son independientemente halógeno, y n=2.

En otra realización preferida R^2 y R^4 son flúor.

En otra realización preferida R^2 y R^4 son flúor y n=2.

En otra realización preferida, R^1 y R^3 son metilo.

En otra realización preferida, R^1 y R^3 son metilo y n=2.

En otra realización preferida, R^2 y R^4 son metilo, R^3 es un metoxilo y n=4.

En otra realización preferida, R^3 es un isopropilo.

En otra realización preferida, R^3 es un isopropilo y n=3.

En otra realización preferida, R^1 es metoxilo.

En otra realización preferida, R^1 es metoxilo y n=2.

En otra realización preferida, R^3 es un halógeno.

En otra realización preferida, R^3 es un halógeno y n=2.

En otra realización preferida, R^3 es flúor y n=2.

En otra realización preferida, R^3 es metoxilo.

En otra realización preferida, R^3 es un metoxilo y n=4.

En otra realización preferida, R^2 y R^4 son metilo.

En otra realización preferida, R^2 y R^4 son metilo y n=2.

En otra realización preferida, R^2 y R^4 son metilo y n=4.

En otra realización preferida, R^2 y R^4 son metilo y n=6.

En otra realización preferida, R^2 y R^3 son metilo y n=4.

En otra realización preferida, R^2 y R^3 son metilo y n=2.

En otra realización preferida, R^1 y R^4 son metilo y n=2.

En otra realización preferida, R^1 y R^4 son independientemente halógeno.

En otra realización preferida, R^1 y R^4 son independientemente halógeno y n=2.

En otra realización preferida, R^1 y R^4 son independientemente halógeno y n=4.

En otra realización preferida, R^1 y R^4 son cloro.

En otra realización preferida, R^1 y R^4 son cloro y n=2.

En otra realización preferida, R^1 y R^4 son cloro y n=4.

En otra realización preferida, R^1 y R^4 son hidroxilo.

En otra realización preferida, R^1 y R^4 son hidroxilo y n=8.

En otra realización preferida, R^1 y R^4 son flúor. Más preferiblemente, R^2, R^3 y R^5 son hidrógeno.

En otra realización preferida, R^1 y R^3 son flúor. Más preferiblemente, R^2, R^4 y R^5 son hidrógeno.

En otra realización preferida, R^3 es etilo. Más preferiblemente, R^1, R^2, R^4 y R^5 son hidrógeno.

En otra realización preferida, R^3 es alcoxilo C_{1-6}, tal como butoxilo o hexiloxilo. Más preferiblemente, R^1, R^2, R^4 y R^5 son hidrógeno.

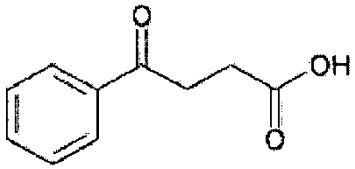
En otra realización preferida, R^3 es alquilo C_{1-6}, tal como metilo, propilo o pentilo. Más preferiblemente, R^1, R^2, R^4 y R^5 son hidrógeno.

En otra realización preferida, R^3 es halógeno, tal como cloro. Más preferiblemente, R^1, R^2, R^4 y R^5 son hidrógeno.

En otra realización preferida, R^3 es fenoxilo ($-O-C_6H_5$). Más preferiblemente, R^1, R^2, R^4 y R^5 son hidrógeno.

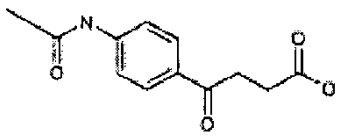
La presente invención también incluye cualquier combinación de los grupos R antes mencionados y definiciones de n.

Los compuestos preferidos que forman parte de la composición reivindicada incluyen los compuestos mostrados a continuación y las sales de los mismos.



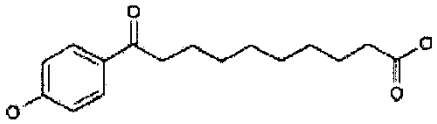
Ácido 4-oxo-4-fenil-butírico

Compuesto 1



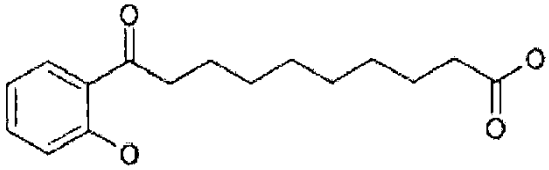
Ácido beta-(4-acetaminobenzoil)propiónico

Compuesto 2



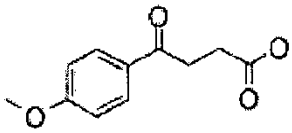
Ácido 10-(4-hidroxifenil)-10-oxodecanoico

Compuesto 3



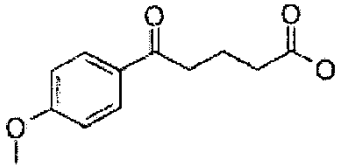
Ácido 10-(2-hidroxi-fenil)-10-oxo-decanoico

Compuesto 4



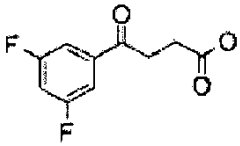
Ácido 4-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 5



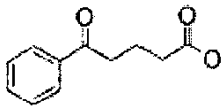
Ácido 5-(4-metoxi-fenil)-5-oxo-pentanoico

Compuesto 6



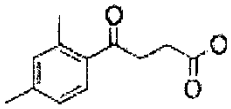
Ácido 4-(3,5-difluoro-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 7



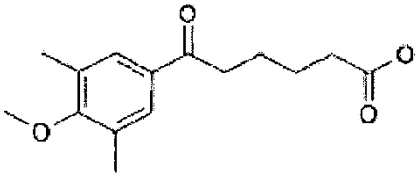
Ácido 5-oxo-5-fenil-pentanoico

Compuesto 8



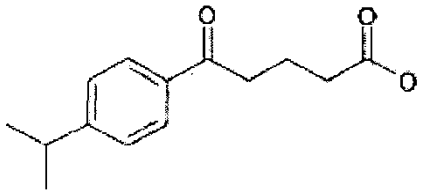
Ácido 4-(2,4-dimetil-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 9



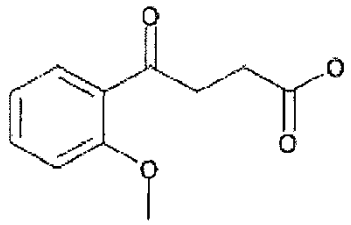
Ácido 6-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-6-oxo-hexanoico

Compuesto 10



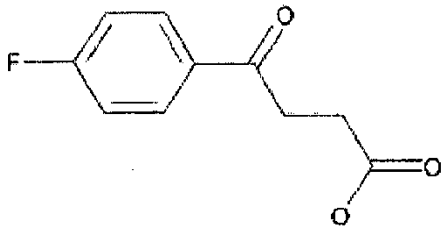
Ácido 5-(4-isopropil-fenil)-5-oxo-pentanoico

Compuesto 11



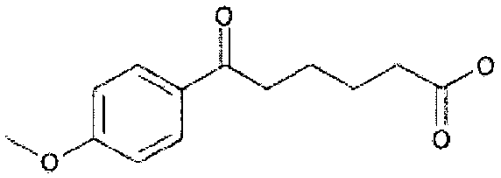
Ácido 4-(2-metoxi-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 12



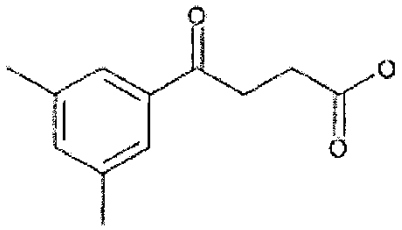
Ácido 4-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 13



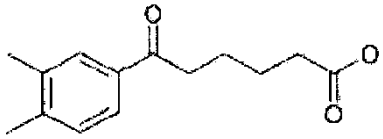
Ácido 6-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-hexanoico

Compuesto 14



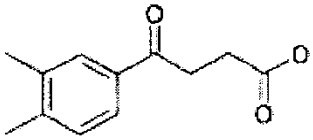
Ácido 4-(3,5-dimetil-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 15



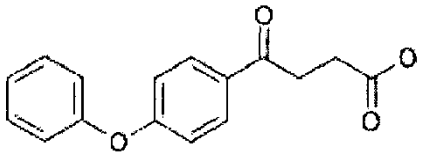
Ácido 6-(3,4-dimetil-fenil)-6-oxo-hexanoico

Compuesto 16



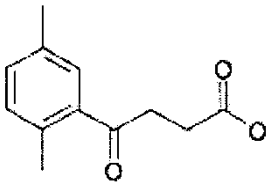
Ácido 4-(3,4-dimetil-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 17



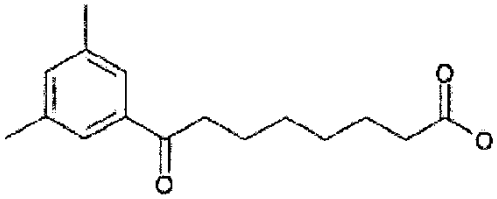
Ácido 4-oxo-4-(4-fenoxi-fenil)-butírico

Compuesto 18



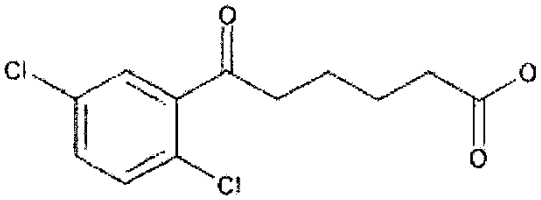
Ácido 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 19



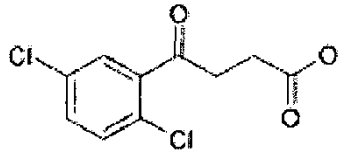
Ácido 8-(3,5-dimetil-fenil)-8-oxo-octanoico

Compuesto 20



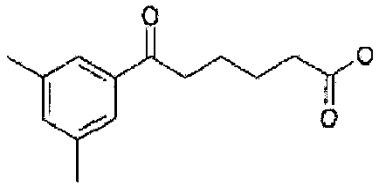
Ácido 6-(2,5-dicloro-fenil)-6-oxo-hexanoico

Compuesto 21



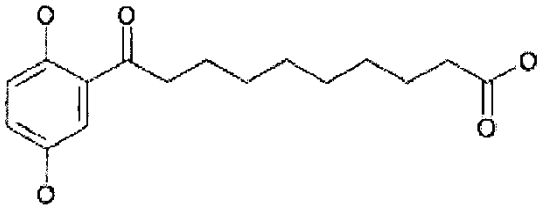
Ácido 4-(2,5-dicloro-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 22



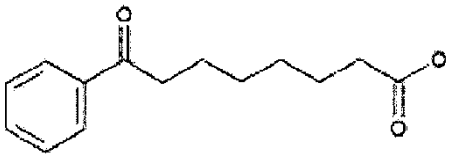
Ácido 6-(3,5-dimetil-fenil)-6-oxo-hexanoico

Compuesto 23



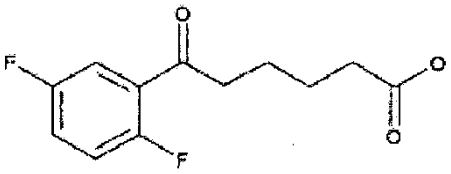
Ácido 10-(2,5-dihidroxi-fenil)-10-oxo-decanoico

Compuesto 24



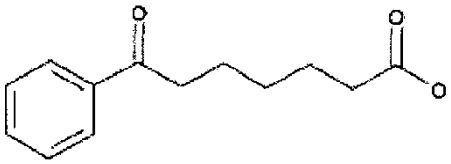
Ácido 8-oxo-8-fenil-octanoico

Compuesto 25



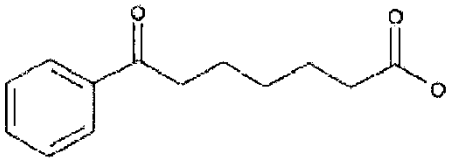
Ácido 6-(2,5-difluoro-fenil)-6-oxo-hexanoico

Compuesto 26



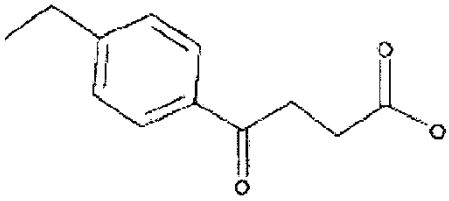
Ácido 7-oxo-7-fenil-heptanoico

Compuesto 27



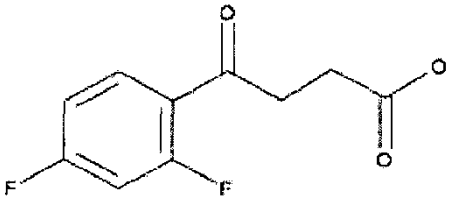
Ácido 7-oxo-7-fenil-heptanoico

Compuesto 28



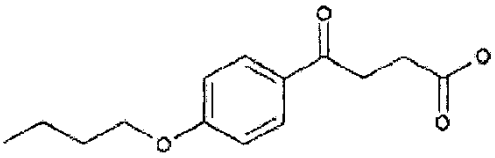
Ácido 4-(4-etil-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 29



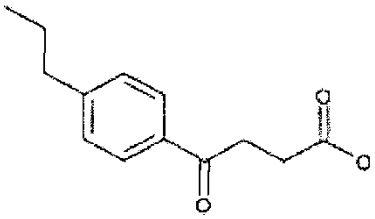
Ácido 4-(2,4-difluoro-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 30



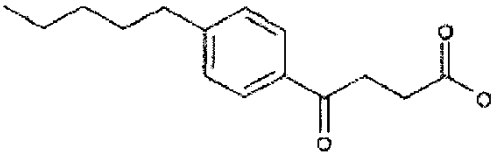
Ácido 4-(4-butoxi-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 31



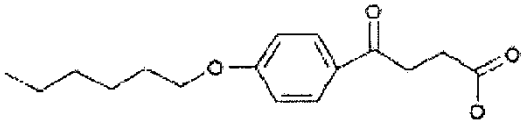
Ácido 4-oxo-4-(4-propil-fenil)-butírico

Compuesto 32



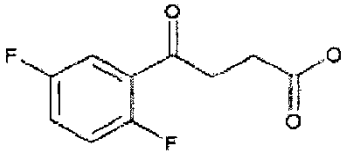
Ácido 4-oxo-4-(4-pentil-fenil)-butírico

Compuesto 33



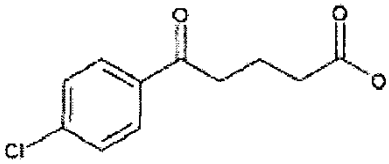
Ácido 4-(4-hexiloxi-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 34



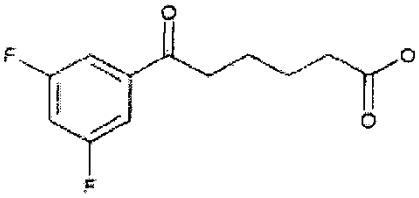
Ácido 4-(2,5-difluoro-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 35



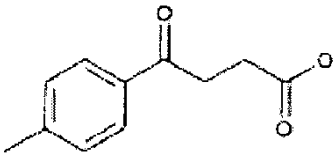
Ácido 5-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-pentanoico

Compuesto 36



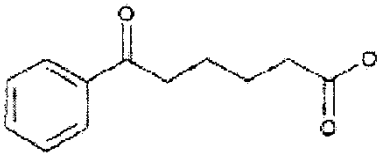
Ácido 6-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-hexanoico

Compuesto 37



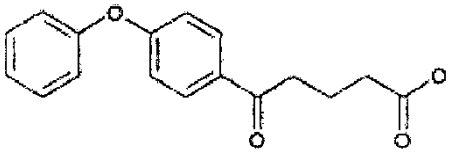
Ácido 4-oxo-4-p-tolil-butírico

Compuesto 38



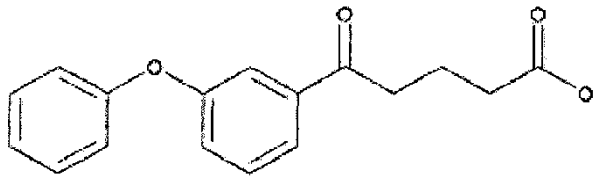
Ácido 6-oxo-6-fenil-hexanoico

Compuesto 39



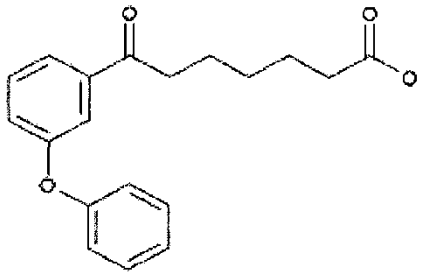
Ácido 5-oxo-5-(4-fenxoy-fenil)-pentanoico

Compuesto 40



Ácido 5-oxo-5-(3-fenoxi-fenil)-pentanoico

Compuesto 41



Ácido 7-oxo-7-(3-fenoxi-fenil)-heptanoico

Compuesto 42

Pueden usarse también mezclas de estos compuestos de agente de administración.

Los principios activos preferidos incluyen heparina, y hormona paratiroidea (incluyendo sus fragmentos, tales como pTH[1-34]), insulina y PYY[3-36]. Un principio activo más preferido es insulina.

Según una realización, el principio activo es heparina (por ejemplo, heparina sin fraccionar o heparina de bajo peso molecular).

Según todavía otra realización, el principio activo es hormona paratiroidea o un fragmento de la misma (tal como pTH[1-34]).

Según todavía otra realización, el principio activo es PYY o un agonista de PYY (por ejemplo, PYY[3-36]).

Según todavía otra realización, el principio activo es insulina.

Se proporciona también una forma de dosificación unitaria que comprende la composición de la presente invención. La forma de dosificación unitaria puede estar en forma de un líquido o un sólido, tal como un comprimido, cápsula o partícula incluyendo un polvo o un sobre.

Otra realización es el uso de la composición reivindicada para la preparación de un medicamento para la administración oral de un principio biológicamente activo a un animal (por ejemplo, un mamífero tal como un humano).

La presente memoria descriptiva también da a conocer un método para tratar una enfermedad o para lograr un efecto fisiológico deseado en un animal (por ejemplo, un mamífero tal como un humano) mediante la administración de la composición o forma de dosificación unitaria de la presente invención. Normalmente, el animal tiene necesidad de tal tratamiento.

Todavía otra realización es un método para preparar una composición de la presente invención mezclando al menos un compuesto de agente de administración de la presente invención, y al menos un principio activo.

<u>Compuestos de agente de administración</u>

Los términos “alquilo”, “alcoxilo”, “alquenilo” y “alquinilo” tal como se usan en el presente documento incluyen sustituyentes alquilo, alcoxilo, alquenilo y alquinilo lineales o ramificados, respectivamente.

El término “alquilo C_1-C_6” incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo y hexilo.

El término “alcoxilo C_1-C_6” incluye metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentiloxilo y hexiloxilo.

Los compuestos de agente de administración de la presente invención pueden prepararse mediante el mismo método con los materiales de partida apropiados como los usados para preparar el compuesto 1 en los ejemplos más adelante.

Los compuestos de agente de administración pueden estar en forma de ácido carboxílico o sales del mismo (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables del mismo). Las sales adecuadas incluyen sales orgánicas e inorgánicas, por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como sodio, potasio y litio; sales de metales alcalinotérreos, tales como magnesio, calcio o bario; sales de amonio; aminoácidos básicos, tales como lisina o arginina; y aminas orgánicas, tales como dimetilamina o piridina. Preferiblemente, las sales son sales de sodio. Las sales pueden ser sales mono o multivalentes, tales como sales de monosodio y sales de disodio. Las sales también pueden ser solvatos, incluyendo solvatos de etanol e hidratos.

Pueden prepararse sales de los compuestos de agente de administración de la presente invención mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse sales de sodio disolviendo el compuesto de agente de administración en etanol y añadiendo hidróxido de sodio acuoso.

El compuesto de agente de administración puede purificarse mediante recristalización o mediante fraccionamiento sobre uno o más soportes cromatográficos sólidos, solos o unidos en tándem. Los sistemas de disolvente 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 sobre 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, se emplea preferiblemente un gradiente de cloruro de sodio de 0-500 mM.

Principios activos

Los principios activos son los siguientes, incluyendo fuentes sintéticas, naturales o recombinantes de los mismos:

Principio activo
Heparina, incluyendo heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de peso molecular muy bajo y heparina de peso molecular ultra bajo y heparinas sintéticas incluyendo Fondiparinux;
Insulina (incluyendo porcina, bovina, humana y humana recombinante, que tiene opcionalmente contraiones incluyendo zinc, sodio, calcio y amonio); factor de crecimiento similar a la insulina IGF-1
Hormona paratiroides (PTH), incluyendo sus fragmentos (incluyendo PTH 1-34 y PTH 1-38)
Péptido YY (PYY),

o cualquier combinación de los mismos.

Por “péptido YY” o “PYY” quiere decirse un polipéptido de péptido YY obtenido o derivado de cualquier especie. Por tanto, el término “PYY” incluye tanto el péptido humano de longitud completa, de 36 aminoácidos tal como se expone en SEQ ID NO: 2 de la publicación internacional n.º WO 02/47712 (que es el homólogo PCT de la publicación de patente estadounidense n.º 2002/0141985) y Tatemoto, Proc Natl Acad Sci U.S.A. 79:2514-8, 1982, y variaciones de especie de PYY, incluyendo, por ejemplo, PPY murino, de hámster, de pollo, bovino, de rata y de perro, por ejemplo.

El término “PYY” tal como se define en el presente documento también engloba un fragmento activo de PYY y el análogo de agonista de PYY PYY [3-36].

PYY [3-36] se identifica como SEQ ID NO: 3 del documento WO 02/47712 y la publicación de patente estadounidense n.º 2002/0141985; Eberlein, Eysselein *et al*., Peptides 10:797-803 (1989); y Grandy, Schimiczek *et al*., Regul Pept 51:151-9 (1994). Los polipéptidos con números entre corchetes se refieren a polipéptidos truncados que tienen la secuencia del péptido de longitud completa a lo largo de las posiciones de aminoácido entre los corchetes. Por tanto, PYY [3-36] tiene una secuencia idéntica a PYY a lo largo de los aminoácidos 3 a 36. PYY[3-36] contiene aproximadamente el 40% de la inmunorreactividad similar al péptido YY total en extractos intestinales humanos y caninos, y de aproximadamente el 36% de la inmunorreactividad del péptido YY en plasma total en estado de ayunas a ligeramente por encima del 50% tras una comida. Es aparentemente un producto de escisión de dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) del péptido YY. El péptido YY[3-36] es de manera notificada un ligando selectivo en los receptores Y2 e Y5, que parecen farmacológicamente únicos en la preferencia de análogos de neuropéptido Y truncados en el extremo N-terminal (es decir, fragmentos C terminales). Un agonista de PYY puede unirse a un receptor de PYY con afinidad superior o inferior, demostrando una semivida más larga o más corta *in vivo* o *in vitro*, o es más o menos eficaz que PYY nativo.

El término “heparina” tal como se usa se usa en el presente documento se refiere a todas las formas de heparina, incluyendo, heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular (por ejemplo, tinzaparina (incluyendo tinzaparina sódica)), heparina de peso molecular muy bajo, y heparina de peso molecular ultra bajo. Los ejemplos incluyen heparina no fraccionada, tal como heparina sódica (por ejemplo, heparina sódica USP, disponible de Scientific Protein Labs de Waunakee, WI). La heparina tiene generalmente un

peso molecular de desde aproximadamente 1.000 o 5.000 hasta aproximadamente 30.000 Daltons. El término "heparina de bajo peso molecular" se refiere generalmente a heparina en la que al menos aproximadamente el 80% (en peso) de la heparina tiene un peso molecular de entre aproximadamente 3000 y aproximadamente 9000 daltons. Los ejemplos de heparina de bajo peso molecular incluyen tinzaparina, enoxaprina y daltiparina. La tinzaparina se ha aprobado por la U.S. Food & Drug Administration para el tratamiento de trombosis venosa profunda sintomática aguda con o sin embolia pulmonar cuando se administra conjuntamente con warfarina sódica. La sal de sodio de tinzaparina está disponible con la marca comercial Innohep® de Pharmion Corporation de Boulder, CO. El término "heparina de peso molecular muy bajo" se refiere generalmente a heparina en la que al menos aproximadamente el 80% (en peso) de la heparina tiene un peso molecular de entre aproximadamente 1500 y aproximadamente 5000 daltons.

Un ejemplo de heparina de peso molecular muy bajo es bemiparina. El término "heparina de peso molecular ultra bajo" se refiere generalmente a heparina en la que al menos aproximadamente el 80% (en peso) de la heparina tiene un peso molecular de entre aproximadamente 1000 y aproximadamente 2000 daltons. Un ejemplo de heparina de peso molecular ultra bajo es fondiparinux.

El término "insulina" se refiere a todas las formas de insulina, incluyendo insulina derivada de manera natural y formas sintéticas de insulina, tales como las descritas en las patentes estadounidenses n.os 4.421.685, 5.474.978 y 5.534.488. Según una realización, se administra insulina a una dosis de aproximadamente 0,025 a aproximadamente 1,0 mg por kilogramo de peso corporal del receptor al día (mg/kg/día), de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 0,25 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,09 a aproximadamente 0,19 mg/kg/día (basándose en el peso de principio activo). La dosis deseada puede administrarse o bien como una única dosis o bien como una dosis dividida.

Sistemas de administración

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

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

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

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

Las composiciones para 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 las mismas. Otros inhibidores enzimáticos incluyen aprotinina (Trasilol) e inhibidor de Bowman-Birk.

La cantidad de principio activo usada en una composición para administración de la presente invención es una cantidad eficaz para lograr el fin del principio activo particular para la indicación diana. La cantidad de principio activo en las composiciones normalmente es una cantidad biológicamente eficaz. Sin embargo, la cantidad puede ser menor que la cantidad cuando la composición se usa en una forma de dosificación unitaria porque la forma de dosificación unitaria puede contener una pluralidad de composiciones de compuesto de agente de administración/principio activo o puede contener una cantidad biológicamente eficaz dividida. La cantidad eficaz total puede administrarse entonces en unidades acumulativas que contienen, en total, una cantidad eficaz del principio activo. La cantidad puede ser mayor que una cantidad típica si la forma de dosificación unitaria está prevista para dosificación prolongada tal como en una forma de liberación sostenida.

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

cantidades inferiores de principios activos biológicos a las usadas en formas de dosificación unitarias o sistemas de administración anteriores, logrando aun así los mismos niveles en sangre y/o efectos terapéuticos.

Generalmente, la razón en peso de agente de administración con respecto a principio activo oscila entre aproximadamente 0,1:1 y aproximadamente 1000:1 y preferiblemente entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 300:1. La razón en peso variará según el principio activo y la indicación particular para la que se administra el principio activo.

Los compuestos de agente de administración dados a conocer en el presente documento permiten y/o facilitan la administración de principios activos biológicos, incluyendo en sistemas orales, intranasales, sublinguales, gástricos, intestinales, incluyendo administración intraduodenal, en el yeyuno y en el íleon, subcutáneos, bucales, intracolónicos, rectales, vaginales, mucosos, pulmonares, transdérmicos, intradérmicos, parenterales, intravenosos, intramusculares y oculares, así como atravesando la barrera hematoencefálica.

Las formas de dosificación unitarias 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, aceite de oliva, o cualquier combinación de los mismos.

Los compuestos y las composiciones de la invención sujeto son útiles para administrar principios activos biológicos a cualquier animal, incluyendo aves tales como pollos; insectos y mamíferos incluyendo: roedores, mamíferos acuáticos, animales domésticos tales como perros y gatos, animales de granja tales como ovejas, cerdos, vacas y caballos, y primates, preferiblemente seres humanos.

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

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

La presente memoria descriptiva también da a conocer composiciones para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o para lograr un efecto fisiológico deseado, tal como los enumerados en la tabla a continuación, en un animal 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 principios activos en el Physicians' Desk Reference (58ª Ed., 2004, Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ).

Principio activo	Enfermedad y efecto fisiológico
Insulina; factor de crecimiento similar a la insulina IGF-1	Diabetes
Heparina	Tratamiento y prevención de trombosis, incluyendo (trombosis venosa profunda); prevención de la coagulación sanguínea
Hormona paratiroidea (PTH), incluyendo sus fragmentos.	Osteoporosis; enfermedades del hueso
Péptido YY (PYY), y mezclas del mismo	Obesidad, diabetes, trastornos de la alimentación, síndromes de resistencia a la insulina

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

Ejemplos de las realizaciones preferidas

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

Se realizaron análisis de resonancia magnética nuclear de protón (^{1}H-RMN) para los compuestos enumerados a

continuación en un espectrómetro Bruker® de 300 MHz (Bruker-Physik AG, Silberstreifen, ALEMANIA) o en un espectrómetro JEOL de 400 MHz (JEOL USA, Inc., Peabody, MA) usando como disolvente dimetilsulfóxido (DMSO-d_6) a menos que se indique lo contrario.

Se realizaron análisis de cromatografía de líquidos/espectrometría de masa (CL-EM) con un aparato de Agilent Technologies, LC/MSD 1100 (cuad. único) que tiene los siguientes parámetros:

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

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

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

Volumen de inyección: 5 ul

Columna: ZORBAX Rapid Resolution Cartridge, SB-C18, 2,1 x 30 mm, 3,5 um

Tamaño de partícula, n.º de catálogo 873700-902

Temperatura de la columna: 40ºC

Detección UV a 244 mn

Parámetros de MSD:

Fuente: API-ES, polaridad positiva

Parámetros de barrido:

Intervalo de masa:	125,00-600,00
Fragmentador:	60 V
Ganancia:	1,0 EMV
Umbral:	150

Cámara de pulverización:

Temperatura del gas:	350 grad. D
Gas de secado:	12,0 l/min
Presión de nebulización;	40 psig
VCap	4000 V positivo/negativo

Ejemplo 1 Preparación de compuestos

Pueden prepararse los compuestos según las reacciones para la preparación del compuesto 1 con los materiales de partida apropiados

(Compuesto 1) Ácido 4-oxo-4-fenil-butírico:

A 10 g (56 mmol) de ácido 3-benzoilpropiónico (adquirido de Aldrich Corp. (St. Louis, MO), número de catálogo. B13802) se le añadieron 10 ml de agua. Se agitó la mezcla y se añadieron 28 ml de hidróxido de sodio 2 N (acuoso). Se agitó la disolución resultante durante 2 horas y se recogió el producto sólido después de que la disolución se liofilizara. ^{1}H-RMN (d6-DMSO): δ 7,9, d, 2H, (H de arilo); δ 7,6, t, 1H, (H de arilo); δ 7,5, t, 2H, (H de arilo); δ 3,1, t, 2H (CH_2 α a carbonilo); δ 2,2, t, 2H (CH_2 α a COOH); no se observó el pico de COOH debido al agua presente en la muestra.

El compuesto 1 se adquirió también de Aldrich, número de catálogo B13802.

(Compuesto 2) Ácido 4-(4-acetilamino-fenil)-4-oxo-butírico:

A un matraz de 500 ml, equipado con un agitador mecánico y bajo atmósfera inerte, se le añadió acetanilida (50 g, 370 mmol), anhídrido succínico (37 g, 370 mmol) y 200 ml de disulfuro de carbono. Se enfrió el recipiente de reacción con un baño de hielo externo mientras que se añadió tricloruro de aluminio (III) (185 g, 1390 mmol) durante 1 hora. Se añadió disulfuro de carbono adicional (75 ml), se agitó la reacción durante 1 hora con baño de hielo externo, y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se enfrió el recipiente de reacción con un baño de hielo externo y se añadió hielo (75 ml) a la reacción para extinguirla. Se transfirió la mezcla a un vaso de

precipitados de 2 l y se añadió hielo hasta que el volumen final fue de 1400 ml. Se recogió el material insoluble por filtración por succión y se lavó con 2 X 100 ml de agua. Se disolvió entonces el sólido en 1000 ml de bicarbonato de sodio acuoso al 8% y se agitó durante 3 horas, se diluyó con 200 ml adicionales de agua y se filtró para eliminar las impurezas insolubles. Se acidificó la disolución filtrada con ácido clorhídrico acuoso 1 M hasta pH = 2. Se recogió el precipitado de producto en bruto por filtración y volvió a disolverse en agua caliente (80-85ºC) (1250 ml), se eliminó el material insoluble por decantación y se enfrió la mezcla hasta 4ºC. Se aisló el producto (8,45 g, 10%) por filtración como cristales amarillos blanquecinos. Encontrado: C 61,20, H 5,63%, N 5,94%; $C_{12}H_{23}NO_4$ requiere C: 61,27, H: 5,58%, N: 5,96%; ^{1}H-RMN (d6-DMSO): δ 12,2, s, 1H (COOH); δ 10,3, s, 1H (NH); δ 7,9, d, 2H (H de arilo); δ 7,7 d, 2H (H de arilo); 3,2, t, 2H (CH_2 α a carbonilo); δ 2,6, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 2,1, s, 3H (CH_3).

(Compuesto 3) Ácido 10-(4-hidroxi-fenil)-10-oxo-decanoico:

Se cargó un matraz de 500 ml, provisto con un condensador de reflujo y bajo atmósfera inerte, con ácido decanodioico (20 g, 296 mmol) y anhídrido acético (280 ml, 2,96 mol). Se calentó la mezcla a reflujo durante 5 horas. Se eliminó el ácido acético y el anhídrido acético en exceso a presión reducida. Se usó el producto sin purificación adicional.

A un matraz de 500 ml, equipado con un agitador mecánico y bajo atmósfera inerte, se le añadio oxacicloundecano-2,11-diona previamente preparada (20 g, 108,5 mmol), fenol (10,22 g, 108,5 mmol) y 200 ml disulfuro de carbono. Se añadió tricloruro de aluminio (III) (72,34 g, 542 mmol) y se agitó la reacción durante 72 horas. Se eliminó por decantación el disulfuro de carbono, y se añadió hielo cuidadosamente hasta que se disolvió la mayor parte de la mezcla. Se recogió el material insoluble por filtración por succión y se lavó con 2 X 100 ml de agua. Se disolvió entonces el sólido en 100 ml de hidróxido de sodio acuoso 1 M y después se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico acuoso 1 M hasta pH = 7,5. Se eliminaron por filtración los sólidos que se formaron y se siguió acidificando la disolución original hasta pH 2,5. Se recogió el producto en bruto precipitado por filtración y se lavó con 1 X 100 ml de agua. Se disolvió el producto en bruto en 100 ml de hidróxido de sodio acuoso 1 M y después se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico acuoso 1 M hasta pH = 7,5 y se eliminaron por filtración las impurezas que precipitaron. Se acidificó adicionalmente la disolución madre hasta pH 2. Se recogió el producto en bruto por filtración y se lavó con 2 X 50 ml agua. Se recristalizó el producto en acetona. Se recogió el producto aislado (1,2 g, 4%) por filtración. Encontrado: C 69,00, H 7,81%; $C_{16}H_{22}O_4$ requiere C: 69,04, H: 7,97%. ^{1}H-RMN (d6-DMSO): δ 12,0, sa, 1H (COOH); δ 10,3, sa, 1H (aril-hidroxil); δ 7,8 d, 2H (H de arilo); δ 6,8, d, 2H, (H de arilo); δ 2,9, t, 2H (CH_2 α a carbonilo); δ 2,2, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,5, multiplete, 4H (CH_2 β a carbonilo y β a COOH), δ 1,3, multiplete, 8H (resto de CH_2).

(Compuesto 4) Ácido 10-(2-hidroxi-fenil)-10-oxo-decanoico:

A un matraz de 100 ml se le añadió cloruro de metileno (50 ml), 9-bromononanol (7,63 g, 34,2 mmol) y cloruro de trimetilsililo (4,5 ml, 35,5 mmol) y se dejó agitar bajo nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió entonces trietilamina (5,0 ml, 35,9 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 2 horas a temperatura ambiente. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con 80 ml de hexano, se filtró y entonces se concentró a presión reducida. Se diluyó de nuevo el residuo resultante con 80 ml de hexano, se filtró y entonces se concentró a presión reducida para producir 9,7 g (96%) de un líquido amarillo que se usó sin purificación adicional.

Se añadieron gota a gota 5,69 g (19,3 mmol) del (9-bromo-noniloxi)-trimetil-silano previamente preparado a un matraz de 50 ml bajo una atmósfera inerte que contenía metal magnesio (0,59 g, 24,3 mmol), 20 ml de tetrahidrofurano y se usó un cristal pequeño de yodo para iniciar la reacción de Grignard. En un matraz de 100 ml bajo atmósfera inerte se enfrió una disolución de salicililaldehído (2,1 ml, 19,7 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano con un baño de hielo externo. Entonces se trató la disolución de aldehído enfriada con bis(trimetilsilil)amida de litio 1,0 M (20,0 ml, 20 mmol). Se enfrió la reacción de Grignard con un baño de hielo externo tras agitar durante 1 hora. Entonces se añadió la reacción de Grignard enfriada gota a gota por medio de una cánula a la disolución de aldehído durante un periodo de 5 minutos con agitación constante. Se permitió que la mezcla de reacción resultante se calentase hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante la noche. Se vertió la reacción en 40 ml de acetato de etilo y se extinguió con 15 ml de disolución de bicarbonato sódico acuoso saturada. Se separó la fase orgánica y se lavó con 2 X 25 ml de porciones de ácido clorhídrico acuoso al 4% seguido por 1 X 20 ml de porción de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se eliminó el salicililaldehído residual mediante destilación de Kugelrohr y se usó el residuo resultante sin purificación adicional.

Se cargó un matraz de 100 ml con el 1-(2-hidroxi-fenil)-undecano-1,11-diol previamente preparado (5,0 g, 18,9 mmol) y 50 ml de dimetilformamida. A esto se le añadió dicromato de piridinio (32,9 g, 87,5 mmol). (La adición era ligeramente exotérmica). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en 50 ml de acetato de etilo y se lavó con 200 ml de agua, 30 ml de ácido clorhídrico acuoso al 4%, 30 ml de agua, y finalmente con 30 ml de salmuera. Entonces se agitó la fase orgánica con 10 g de gel de sílice durante 15 minutos, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se recristalizó el producto en bruto blanquecino en etanol/agua. Se aisló el producto (0,5 g, 10%) como un sólido blanquecino, p.f. 85-87ºC. Análisis de combustión: Encontrado: C 69,01, H 8,36%; $C_{16}H_{22}O_4$ requiere C: 69,54, H: 8,02%. ^{1}H-RMN (d6-DMSO): δ 12,0, s, 1H (COOH); δ 7,9 dd, 1H (arilo H); δ 7,5, dt, 1H, (H de arilo); δ 6,9, multiplete

complejo, 2H (H de arilo), 3,1, t, 2H (CH_2 α a carbonilo); δ 2,2, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,6, multiplete, 2H (CH_2 β a carbonilo), δ 1,5, multiplete, 2H (CH_2 β a COOH), δ 1,3, multiplete, 8H (resto de CH_2).

(Compuesto 5) Ácido 4-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-butírico:

Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra agitadora magnética y una atmósfera inerte (gas nitrógeno) con 5,25 ml (48,3 mmol) de anisol, 4,83 g (48,3 mmol) de anhídrido succínico, 125 ml de 1,1,2,2-tetracloroetano y 125 ml de nitrobenceno. Se enfrió el vaso de reacción con un baño de hielo externo y se agitó durante 30 minutos. Se añadió tricloruro de aluminio (14,2 g, 106,4 mmol) a la disolución de color amarillo pálido, que entonces se volvió de un color marrón rojizo oscuro. Se retiró el baño de hielo, y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 36 horas. Se enfrió de nuevo la reacción con un baño de hielo externo. Se preparó la disolución ácida vertiendo disolución de cloruro de hidrógeno 1 N en un vaso de precipitados de 100 ml lleno de hielo. Se añadió esta disolución a la mezcla de reacción cuidadosamente, gota a gota al principio hasta que la reacción se volvió transparente con un precipitado blanco. Tras ese punto se añadió cuidadosamente una porción de 10 ml para someter a prueba la reactividad, y entonces se añadió la mezcla de hielo/ácido restante. Se añadieron unos segundos 100 ml de mezcla de hielo/ácido, se retiró el baño de hielo externo y se agitó la emulsión pálida durante 2 horas. Se recogió un precipitado blanco de la emulsión por filtración por succión. Se disolvió este sólido en 300 ml de hidróxido de sodio 0,3 M, se lavó con 100 ml de acetato de etilo, y se acidificó hasta ~pH 1 con ácido clorhídrico 1 M. Se lavó el precipitado blanco que se recogió tras la filtración a vacío con 3 X 100 ml de agua desionizada y se secó. Se aisló el producto (4,7 g, 47%) como un sólido blanco, p.f. 149-150ºC. Análisis de combustión: Encontrado: C 63,52, H 5,78%; $C_{11}H_{12}O_4$ requiere C: 63,45, H: 5,81%. ^{1}H-RMN (d6-DMSO): δ 12,2, s, 1H (COOH); δ 7,9 d, 2H (H de arilo); δ 7,0, d, 2H, (H de arilo); δ 3,8, s, 3H (H de OMe); δ 3,2, t, 2H (CH_2 α a carbonilo); δ 2,5, t, 2H (CH_2 α a COOH).

(Compuesto 6) Ácido 5-(4-metoxi-fenil)-5-oxo-pentanoico:

Se preparó este compuesto de manera similar al compuesto 5, excepto utilizando anhídrido glutárico en lugar de anhídrido succínico, p.f. 141-142ºC. Encontrado: C 64,65, H 6,34%; $C_{12}H_{14}O_4$ requiere C: 64,85, H: 6,35%. ^{1}H-RMN (d6-DMSO): δ 12,2, s, 1H (COOH); δ 7,9 d, 2H (H de arilo); δ 7,0, d, 2H, (H de arilo); δ 3,8, s, 3H (H de OMe); δ 3,0, t, 2H (CH_2 α a carbonilo); δ 2,3, t, 2H (CH_2 α a COOH)); δ 1,8 quintuplete, 2H (CH_2 entre los otros dos).

El compuesto 7 se adquirió de Aldrich Corp. (St. Louis, MO), número de catálogo 51468 3.

El compuesto 8 se adquirió de Aldrich, número de catálogo B 12687.

El compuesto 9 se adquirió de Aldrich, número de catálogo S346810.

El compuesto 10 se adquirió de Rieke Metals, Inc. (Lincoln, Nebraska), número de catálogo 7013D.

El compuesto 11 se adquirió de Rieke, número de catálogo 7148C.

(Compuesto 11) Sal de sodio de ácido 5-(4-isopropil-fenil)-5-oxo-pentanoico:

Se preparó el compuesto 11 tal como sigue. Se disolvió ácido 5-(4-isopropil-fenil)-5-oxo-pentanoico (5 g, 21,3 mmol) en 75 ml de etanol en un matraz de 250 ml. Se añadió hidróxido de sodio (0,85 g, 21,3 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a presión reducida en un evaporador rotatorio. Se secó el sólido a vacío y se usó sin purificación adicional. Encontrado: C 60,24, H 6,66, Na 9,21%; $C_{14}H_{17}O_3Na$ requiere C: 61,28, H: 6,98, Na 8,38%. ^{1}H-RMN (D2O): δ 7,7, d, 2H (H de arilo); δ 7,2 d, 2H (H de arilo); δ 2,9, t, 2H (CH_2 α a carbonilo); δ 2,8, multiplete, 1H, (CH de grupo isopropilo); δ 2,1, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,8, q, 2H (CH_2 β a tanto carbonilo como COOH), δ 1,1, d, 6H (CH_3 de grupo isopropilo).

El compuesto 12 se adquirió de Rieke, número de catálogo 7060B.

El compuesto 13 se adquirió de Acros Organics USA (Morris Plains, NJ), número de catálogo 17.522.62.

El compuesto 14 se adquirió de Rieke, número de catálogo 7011D.

El compuesto 15 se adquirió de Rieke, número de catálogo 7036B.

El compuesto 16 se adquirió de Rieke, número de catálogo 7012D.

El compuesto 17 se adquirió de Rieke, número de catálogo 7012B.

El compuesto 18 se adquirió de Rieke, número de catálogo 7055B.

El compuesto 19 se adquirió de Rieke, número de catálogo 7005b.

El compuesto 20 se adquirió de Rieke, número de catálogo 7036F.

El compuesto 21 se adquirió de Rieke, número de catálogo 7144D.

El compuesto 22 se adquirió de Rieke, número de catálogo 7144B.

El compuesto 23 se adquirió de Rieke, número de catálogo 7036D.

(Compuesto 24) Ácido 10-(2,5-dihidroxi-fenil)-10-oxo-decanoico:

Se cargó un matraz de 500 ml, equipado con un condensador de reflujo y bajo atmósfera inerte, con ácido decanodioico (20 g, 296 mmol) y anhídrido acético (280 ml, 2,96 mol). Se calentó la mezcla a reflujo durante 5 horas. Se eliminaron el ácido acético y el anhídrido acético en exceso a presión reducida. Se usó el producto sin purificación adicional.

A un matraz de 500 ml, equipado con un agitador mecánico y bajo atmósfera inerte, se le añadió la oxacicloundecano-2,11-diona previamente preparada (37,95 g, 206 mmol), 1,4-diacetoxi-benceno (20 g, 103 mmol), y 200 ml de disulfuro de carbono. Se añadió tricloruro de aluminio (III) (68,7 g, 515 mmol) y se agitó la reacción durante 72 horas. Se eliminó el disulfuro de carbono por decantación y se añadió hielo cuidadosamente hasta que se disolvió la mayor parte de la mezcla. Se recogió el material insoluble por filtración por succión y se lavó con 2 X 100 ml de agua. Se disolvió entonces el sólido en 50 ml de hidróxido de sodio acuoso 1 M y se agitó durante 1 hora. Se acidificó la disolución con ácido clorhídrico acuoso 1 M hasta pH =2. Se recogió el precipitado de producto en bruto por filtración y volvió a disolverse en acetonitrilo (50 ml) y cloruro de metileno (15 ml) y se dejó que precipitara lentamente durante una semana. Se recogió el polvo marrón resultante por filtración y se recristalizó en ácido acético:agua 10:3. Se aisló el producto (0,8 g, 3%) por filtración. Encontrado: C 65,55, H 7,69%; $C_{16}H_{22}O_5$ requiere C: 65,29, H: 7,53%. ^{1}H-RMN (d6-DMSO): δ 12,0, s, 1H (COOH); δ 11,4, s, 1H (aril-hidroxilo); δ 9,2, s, 1H (aril-hidroxilo); δ 7,2 d, 1H (H de arilo); δ 7,0, dd, 1H, (H de arilo); δ 6,8, d, 1H (H de arilo), 3,0, t, 2H (CH_2 α a carbonilo); δ 2,2, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,6, multiplete, 2H (CH_2 β a carbonilo), δ 1,5, multiplete, 2H (CH_2 β a COOH), δ 1,3, multiplete, 8H (resto de CH_2).

El compuesto 25 se adquirió de Lancaster Synthesis Inc. (Windham NH), número de catálogo 8395.

El compuesto 26 se adquirió de Rieke, número de catálogo 7067D.

El compuesto 27 se adquirió de Lancaster, número de catálogo 8431.

El compuesto 28 se adquirió de Acros, número de catálogo 34434.

El compuesto 29 se adquirió de Alfa Aesar (Ward Hill, MA), número de catálogo B20767.

El compuesto 30 se adquirió de Rieke, número de catálogo 7066B.

El compuesto 31 se adquirió de Maybridge Chemicals (Cornwall, Inglaterra), número de catálogo BTB10247.

El compuesto 32 se adquirió de Maybridge, número de catálogo BTB09815.

El compuesto 33 se adquirió de Maybridge, número de catálogo BTB09813.

El compuesto 34 se adquirió de Maybridge, número de catálogo BTB 10249.

El compuesto 35 se adquirió de Rieke, número de catálogo 7067B.

El compuesto 36 se adquirió de Acros, número de catálogo 335595000.

El compuesto 37 se adquirió de Rieke, número de catálogo 7048D.

El compuesto 38 se adquirió de TCI America (Portland, Oregón), número de catálogo M1377.

El compuesto 39 se adquirió de TCI, número de catálogo B2182.

Los compuestos 40-42 pueden prepararse mediante los métodos mencionados anteriormente sustituyendo los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 2 - Datos experimentales

Administración de heparina, administración oral/intracolónica

Se prepararon disoluciones de dosificación de sonda nasogástrica oral (v.o) y/o intracolónicas (i.c.) que contenían un compuesto de agente de administración y heparina sódica USP en propilenglicol acuoso al 25%. O bien se usó la sal de sodio del compuesto o bien se convirtió el ácido libre en la sal de sodio sal con un equivalente de hidróxido de sodio. Normalmente, se mezclaron un compuesto de agente de administración y heparina (aproximadamente 166-182 UI/mg) mediante vórtex como polvos secos. Se disolvió esta mezcla seca en propilenglicol glicol acuoso al 25%

v/v, se agitó con vórtex y se colocó en un sonicador (aproximadamente 37ºC). Se ajustó el pH a aproximadamente 7 (de 6,5 a 8,5) con NaOH acuoso (2 N). Se sonicó la disolución de dosificación para producir una disolución transparente. Se ajustó el volumen final a 3,0 ml. La dosis de compuesto de agente de administración final, la dosis de heparina y las cantidades de dosis en volumen se enumeran a continuación en la tabla 2.

Los protocolos de toma de muestras y dosificación típicos fueron los siguientes. Se mantuvieron en ayunas ratas Sprague-Dawley macho que pesaban entre 275-350 g durante 24 horas y se anestesiaron con clorhidrato de ketamina (88 mg/kg) por vía intramuscular antes de la dosificación. Se le administró a un grupo de dosificación de cinco ratas una de las disoluciones de dosificación. Para la dosificación con sonda nasogástrica oral (v.o.), se adaptó un catéter francés Rusch 8 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 colocó el catéter en el esófago dejando 1 cm de tubo por fuera de los incisivos de la rata. Se administró la disolución presionando el émbolo de la jeringa. Para la dosificación intracolónica (i.c.), se adaptó un catéter francés Rusch 8 de 7,5 cm a una jeringa de 1 ml con una punta de pipeta. Se insertó el catéter de dosificación en el colon través del ano hasta que el tubo ya no era visible. Se exprimió lentamente la disolución de dosificación al interior del colon.

Se recogieron muestras de sangre con citrato mediante punción cardiaca tras la administración de ketamina (88 mg/kg), normalmente a un tiempo de - 0,25, 0,5, 1,0 y 1,5 horas. Se determinó la actividad de heparina utilizando el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) según el método de Henry, J.B., Clinical diagnosis and Management by Laboratory Methods, Filadelfia, PA, W.B. Saunders (1979). Estudios previos indicaron valores iniciales de aproximadamente 20 s. Se calculó el promedio de las cinco ratas en cada grupo para cada punto de tiempo. El máximo se notifica a continuación en la tabla 2.

Tabla 2. Administración oral/intracolónica de heparina

Compuesto	Método de administración	Volumen de dosis (ml/kg)	Dosis de compuesto (mg/kg)	Dosis de heparina (mg/kg)	APTT pico medio (s) ± DE	pH
4	i.c.	1	50	25	42,90±8,70	7,61

Administración de hormona paratiroidea (PTH 1-34), administración oral/intracolónica

Se prepararon disoluciones de dosificación de sonda nasogástrica oral (v.o.) y/o intracolónica (i.c.) de compuesto de agente de administración y residuos de hormona paratiroidea humana 1-34 (PTH) en agua. O bien se preparó una disolución del compuesto con la sal de sodio del compuesto o bien se convirtió el ácido libre en su sal de sodio. Normalmente, se preparó una disolución del compuesto en agua y se agitó, añadiendo un equivalente de hidróxido de sodio (1,0 N) cuando se prepara la sal de sodio. Se prepararon las disoluciones de dosificación finales mezclando el compuesto con una disolución madre de PTH (que tiene normalmente una concentración de 5 mg de PTH/ml) y diluyendo hasta el volumen deseado (habitualmente 3,0 ml). El compuesto final, la PTH y las cantidades de dosis en volumen se enumeran a continuación en la tabla 4.

Los protocolos de toma de muestras y dosificación típicos fueron los siguientes. Se mantuvieron en ayunas ratas Sprague-Dawley macho que pesaban entre 200-250 g durante 24 horas y se les administró ketamina (44 mg/kg) y clorpromazina (1,5 mg/kg) 15 minutos antes de la dosificación. Se le administró a un grupo de dosificación de cinco ratas una de las disoluciones de dosificación. Para la dosificación con sonda nasogástrica oral (v.o.), se adaptó un catéter francés Rusch 8 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 colocó el catéter en el esófago dejando 1 cm de tubo por fuera de los incisivos de la rata. Se administró la disolución presionando el émbolo de la jeringa. Para la dosificación intracolónica (i.c.), se adaptó un catéter Rusch de 7,5 cm (francés 8 ó 6) a una jeringa con una punta de pipeta Eppendorf. Se llenó la jeringa con la disolución de dosificación extrayendo la disolución a través del tubo de catéter. Se secó el tubo de catéter con un trapo. Se aplicó gelatina K-Y a la punta, evitando el contacto con el ojo del tubo, y se insertó el tubo en el colon a través del ano hasta que el tubo ya no era visible. Se inyectó la disolución presionando el émbolo de la jeringa, y se retiró el tubo.

Se recogieron muestras de sangre en serie de la arteria de la cola, normalmente a tiempo = 0, 15, 30, 45, 60 y 90 minutos para la dosificación oral y a 0, 10, 20, 30, 60 y 90 para la dosificación i.c. Se cuantificaron las concentraciones de PTH en suero mediante un kit de radioinmunoensayo de PTH (kit n.º RIK 6101 de Peninsula Laboratories, Inc. San Carlos, CA). Estudios previos indicaron valores iniciales de aproximadamente cero. Se calculó el promedio de los resultados de las cinco ratas en cada grupo para cada punto de tiempo. Se notifica el máximo a continuación en la tabla 3.

Tabla 3. Administración oral/intracolónica de PTH en ratas

Compuesto	Método de administración	volumen de dosis (ml/kg)	Dosis de compuesto (mg/kg)	Dosis de PTH (ug/kg)	[PTH] en suero pico media (pg/ml) ± DE	pH

3	Oral	1	100	200	780,77 ± 439,92	8,18
3	Oral	1	100	200	53,51 ± 39,55	8,09
4	Oral	1	100	200	135,78 ± 136,97	8,41

Insulina - Administración oral

Se prepararon en agua desionizada composiciones de dosificación oral (v.o.) de compuesto de agente de administración e insulina de zinc humana (mínimo 26 UI/mg disponible de Calbiochem - Novabiochem Corp, La Jolla, CA). Normalmente, se añadieron 500 mg de compuesto de agente de administración a 1,5 ml de agua. Se convirtió el ácido libre del compuesto de agente de administración en la sal de sodio agitando la disolución resultante y añadiendo un equivalente de hidróxido de sodio. Se agitó con vórtex la disolución, luego se calentó (aproximadamente 37ºC) y se sonicó. Se ajustó el pH a de aproximadamente 7 a 8,5 con NaOH o HCl. Se añadió NaOH adicional, si es necesario, para lograr una solubilidad uniforme, y volvió a ajustarse el pH a de aproximadamente 7 a 8,5. Entonces se añadió agua para llevar el volumen total a aproximadamente 2,4 ml y se agitó con vórtex. Se añadieron a la disolución aproximadamente 1,25 mg de insulina de una disolución madre de insulina (15 mg/ml preparada a partir de 0,5409 g de insulina y 18 ml de agua desionizada, ajustando con HCl y NaOH a pH 8,15 y para obtener una disolución transparente usando 40 ml de HCl concentrado, 25 ml de NaOH 10 N y 50 ml de NaOH 1 N) y se mezcló mediante inversión. Se enumeran la dosis de compuesto de agente de administración final, la dosis de insulina y las cantidades en volumen de dosis.

Los protocolos de toma de muestras y dosificación típicos fueron los siguientes. Se mantuvieron en ayunas ratas Sprague-Dawley macho que pesaban entre aproximadamente 200-250 g durante 24 horas y se les administró ketamina (44 mg/kg) y clorpromazina (1,5 mg/kg) 15 minutos antes de la dosificación y de nuevo según fuese necesario para mantener la anestesia. Se le administró a un grupo de dosificación de cinco ratas una de las disoluciones de dosificación. Para la dosificación oral, se adaptó un catéter francés Rusch 8 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 colocó el catéter en el esófago dejando 1 cm de tubo por fuera de los incisivos de la rata. Se administró la disolución de dosificación presionando el émbolo de la jeringa.

Se recogieron muestras de sangre en serie de la arteria de la cola, normalmente a tiempo = 15, 30, 60, 120 y 180 minutos. Se determinaron los niveles de insulina en suero con un kit de prueba de ELISA de insulina (kit n.º DSL-10-1600 de Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, TX), modificando el protocolo convencional con el fin de optimizar la sensibilidad y el intervalo lineal de la curva patrón para los volúmenes y las concentraciones de las muestras usadas en el presente protocolo. Se midieron las concentraciones de insulina humana en suero (μU/ml) para cada punto de tiempo para cada uno de los cinco animales en cada grupo de dosificación. Se calculó el promedio de los cinco valores para cada punto de tiempo y los resultados se representan gráficamente como concentración de insulina en suero frente al tiempo. (Experimentos previos revelaron niveles no medibles de insulina humana tras la dosificación oral con insulina humana sola). El máximo (pico) y el área bajo la curva (AUC) se notifican a continuación en la tabla 5. Para el % de cambio con respecto al nivel inicial para la glucemia el ONE TOUCH ® (Life Scan, Johnson & Johnson, New Brunswick, Nueva Jersey).

Insulina - Administración oral

Compuesto de agente de administración	Dosis de compuesto de agente de administración (mg/kg)	Dosis de insulina (mg/kg)	Volumen de dosis (ml/kg)	% de cambio en la glucosa (con respecto al control)
1	200	0,50	1	-30,7
5	200	0,50	1	-12,1
6	200	0,50	1	-18,3
7	200	0,50	1	-14,4
7	200	0,50	1	-37,8
8	200	0,50	1	-1,3
9	200	0,50	1	-45,1
9	200	0,50	1	-8,4
9	200	0,50	1	-39,5
10	200	0,50	1	-13,5
12	200	0,50	1	-2,3
13	200	0,50	1	-43,9
13	200	0,50	1	-13,7
14	200	0,50	1	-2,0
16	200	0,50	1	-25,1
17	200	0,50	1	-9,5
19	200	0,50	1	-28,3
20	200	0,50	1	-6,6
21	200	0,50	1	-40,8

22	200	0,50	1	-16,3
23	200	0,50	1	-7,5
25	200	0,50	1	-20,8
26	200	0,50	1	-50,1
26	200	0,50	1	-60,3
27	200	0,50	1	-53,0
27	200	0,50	1	-54,7
27	200	0,50	1	-54,9
28	200	0,50	1	-26,4
29	200	0,50	1	-35,4
30	200	0,50	1	-10,5
34	200	0,50	1	9,4
35	200	0,50	1	-11,8
36	200	0,50	1	-31,9
37	200	0,50	1	-39,0
38	200	0,50	1	-26,9
39	200	0,50	1	-56,0
39	200	0,50	1	-12,5
40	200	0,50	1	-3,9
41	200	0,50	1	-16,5
42	200	0,50	1	-13,8

Ejemplo - Administración oral sólida de PYY[3-36] en ratas

Administración de PYY 3-36 sólido a ratas con alimentación restringida.

Se usó una disolución madre de PYY[3-36] (80 mg/ml) preparada con agua desionizada.

Se añadieron aproximadamente 0,08 mg/comprimido (aproximadamente 0,3 mg/kg) de PYY (aproximadamente 1 μl) y se combinaron con bien aproximadamente 13,5 o bien aproximadamente 27 mg/comprimido (aproximadamente 50 o 100 mg/kg) de agente de administración. Se trataron con estearato de magnesio (0,1%) el punzón superior, el punzón inferior y el troquel de una prensa de comprimidos manual Carver 4350 con un modelo de conformación de comprimidos oblongos comercializada por Natoli Engineering Company, Inc. Se alimentaron aproximadamente 13,58 o aproximadamente 27,08 mg de polvo mezclado al troquel y se preparó un minicomprimido con conformación de perla a una presión de aproximadamente 1000 PSI bar. La forma de dosificación sólida resultante tiene aproximadamente el tamaño de una cápsula convencional de tamaño 9 (aproximadamente 2,65 mm de diámetro y aproximadamente 8,40 mm de longitud) para el tamaño de 27,08 mg y aproximadamente 2,65 mm de diámetro y aproximadamente 4,20 mm de longitud para el sólido de 13,58 mg.

Se mantuvieron en ayunas ratas Sprague Dawley macho (de aproximadamente 260 ~ aproximadamente 280 g) durante la noche y entonces se anestesiaron mediante la técnica de inhalación de CO_2 convencional durante de aproximadamente 10 a 30 segundos dando como resultado un estado anestesiado durante aproximadamente menos de un minuto, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 segundos.

Se usó un tubo de dosificación oral. Se insertó el tubo de dosificación en la boca de la rata y se ató cuidadosamente al esófago y la faringe de las ratas de aproximadamente 8 cm a aproximadamente 15 cm dependiendo del peso de la rata (normalmente de manera aproximada 11 cm). Se administró la forma de dosificación sólida al esófago distal y/o estómago presionando el émbolo del tubo de dosificación oral.

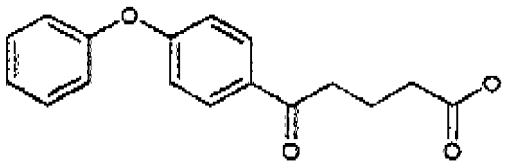
Se recogieron muestras de sangre en serie de la arteria de la cola, mediante punción cardiaca, o como en este caso por vía retroorbital, normalmente a tiempo = 0, 15, 30, 60 y 90 minutos. Se cuantificaron las concentraciones de PYY en suero usando un radioinmunoensayo de PYY[3-36] (n.º de catálogo RK-059-02 de Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Belmont, CA). Se calculó el promedio de los resultados de los animales en cada grupo para cada punto de tiempo. Se notifica a continuación el máximo de estos promedios (es decir, la concentración de PYY[3-36] en suero pico media ± desviación estándar (SD)).

Administración oral de PYY[3-361 en ratas con alimentación restringida

Agente de administración	Método de administración	Dosis de agente de administración (mg/kg)	Dosis de PYY(3-36) (mg/kg)	Pico en suero medio de PYY (pg/ml) ± DE
11-forma de sal de sodio	Oral, dosis sólida, 1 comprimido por animal	100	0,3	897,1 ± 257,3
11-forma de ácido	Oral, dosis sólida, 1 comprimido por animal	50	0,3	161,7 ± 148,5

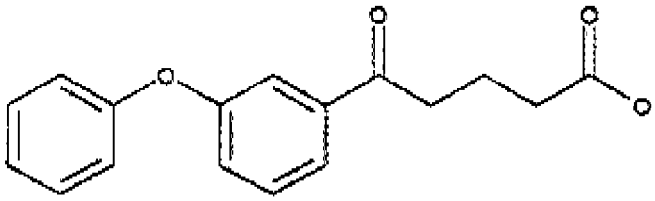
REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado de



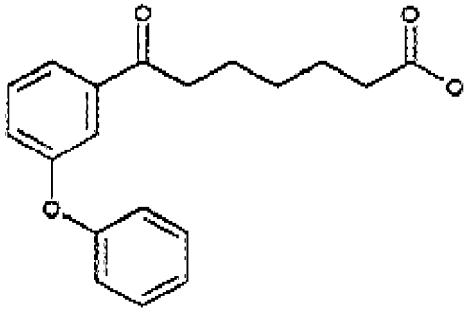
Ácido 5-oxo-5-(4-fenoxi-fenil)-pentanoico

Compuesto 40



Ácido 5-oxo-5-(3-fenoxi-fenil)-pentanoico

Compuesto 41



Ácido 7-oxo-7-(3-fenoxi-fenil)-heptanoico

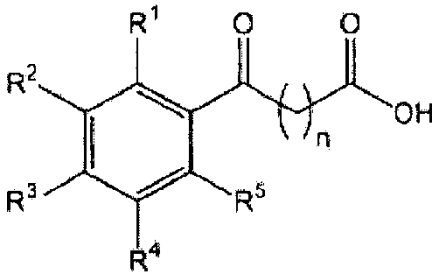
Compuesto 42

o una sal del mismo.

2. Composición que comprende:

(A) al menos un principio biológicamente activo seleccionado de insulina, hormona paratiroidea, heparina, PYY, y cualquier combinación de los mismos, y

(B) un compuesto de la fórmula:

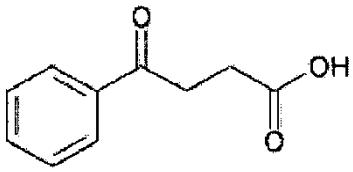


en la que n es un número entero de 1 a 9, y

R^1 a R^5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1 a C_6, alcoxilo C_1 a C_6, alquenilo C_2 a C_6, halógeno, hidroxilo, -NH-C(O)-CH_3 o -O-C_6H_5,

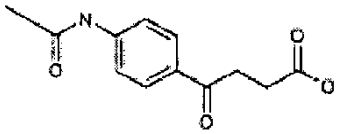
o una sal del mismo.

3. Composición según la reivindicación 2, en la que el compuesto se selecciona de los compuestos 1 a 42



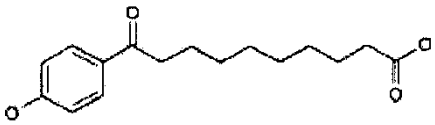
Ácido 4-oxo-4-fenil-butírico

Compuesto 1



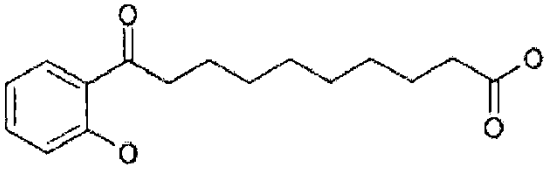
Ácido beta-(4-acetaminobenzoil)propiónico

Compuesto 2



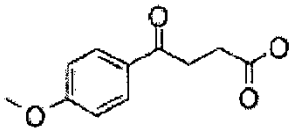
Ácido 10-(4-hidroxifenil)-10-oxodecanoico

Compuesto 3



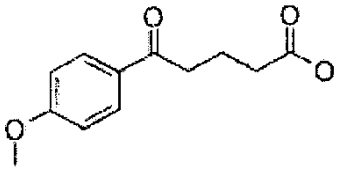
Ácido 10-(2-hidroxi-fenil)-10-oxo-decanoico

Compuesto 4



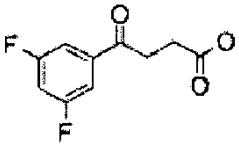
Ácido 4-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 5



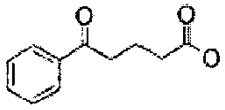
Ácido 5-(4-metoxi-fenil)-5-oxo-pentanoico

Compuesto 6



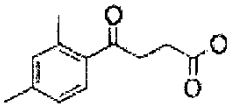
Ácido 4-(3,5-difluoro-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 7



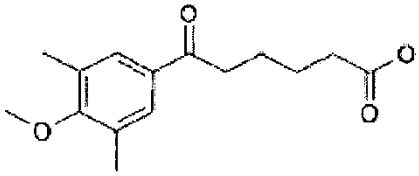
Ácido 5-oxo-5-fenil-pentanoico

Compuesto 8



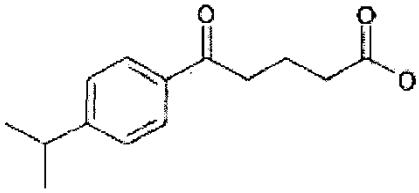
Ácido 4-(2,4-dimetil-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 9



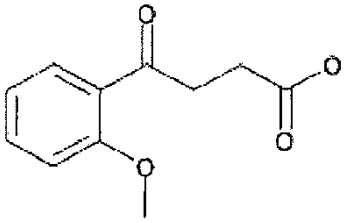
Ácido 6-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-6-oxo-hexanoico

Compuesto 10



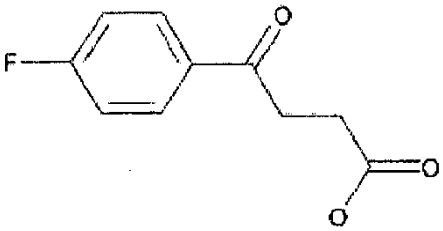
Ácido 5-(4-isopropil-fenil)-5-oxo-pentanoico

Compuesto 11



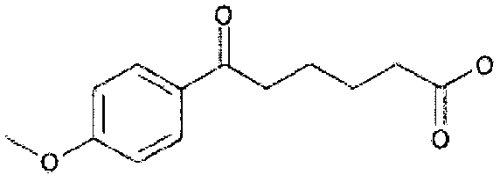
Ácido 4-(2-metoxi-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 12



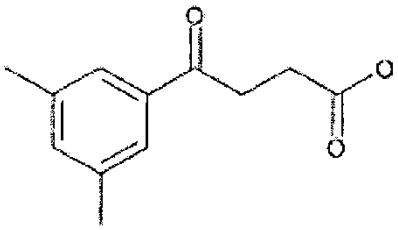
Ácido 4-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 13



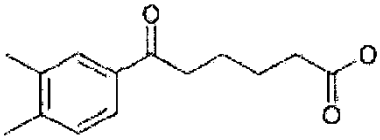
Ácido 6-(4-metoxi-fenil)-6-oxo-hexanoico

Compuesto 14



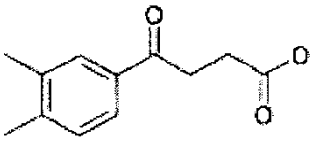
Ácido 4-(3,5-dimetil-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 15



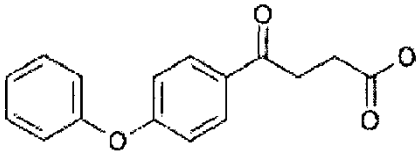
Ácido 6-(3,4-dimetil-fenil)-6-oxo-hexanoico

Compuesto 16



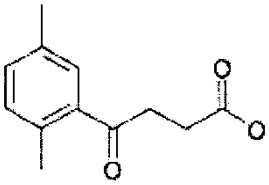
Ácido 4-(3,4-dimetil-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 17



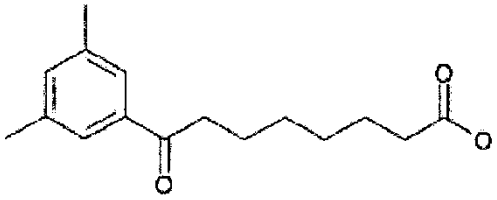
Ácido 4-oxo-4-(4-fenoxi-fenil)-butírico

Compuesto 18



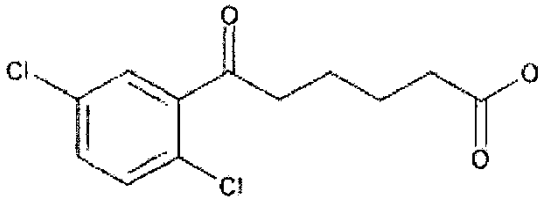
Ácido 4-(2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 19



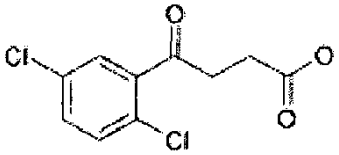
Ácido 8-(3,5-dimetil-fenil)-8-oxo-octanoico

Compuesto 20



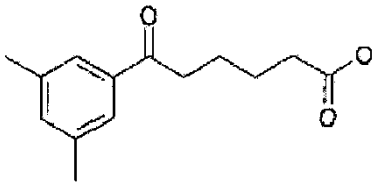
Ácido 6-(2,5-dicloro-fenil)-6-oxo-hexanoico

Compuesto 21



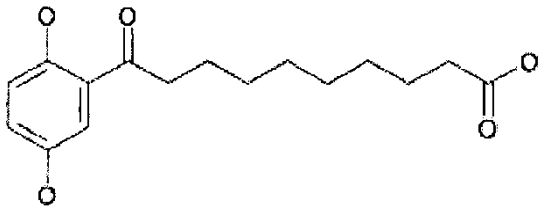
Ácido 4-(2,5-dicloro-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 22



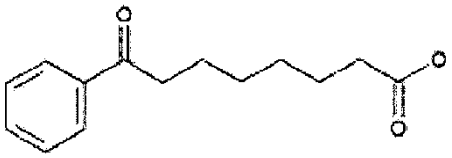
Ácido 6-(3,5-dimetil-fenil)-6-oxo-hexanoico

Compuesto 23



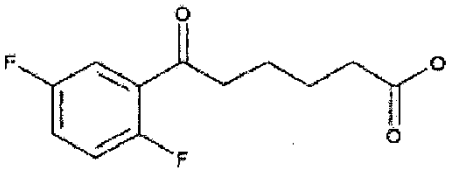
Ácido 10-(2,5-dihidroxi-fenil)-10-oxo-decanoico

Compuesto 24



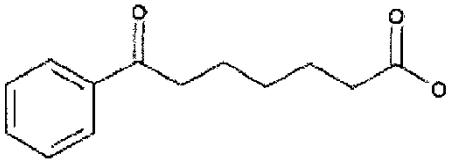
Ácido 8-oxo-8-fenil-octanoico

Compuesto 25



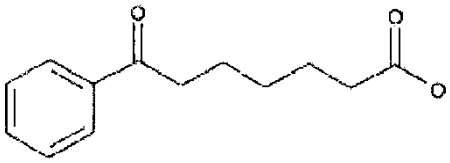
Ácido 6-(2,5-difluoro-fenil)-6-oxo-hexanoico

Compuesto 26



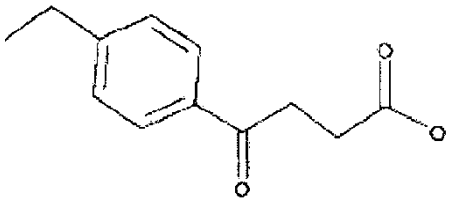
Ácido 7-oxo-7-fenil-heptanoico

Compuesto 27



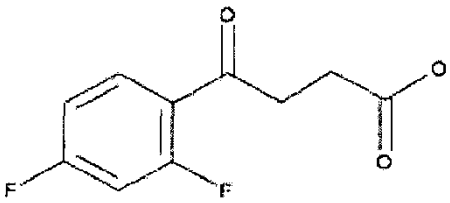
Ácido 7-oxo-7-fenil-heptanoico

Compuesto 28



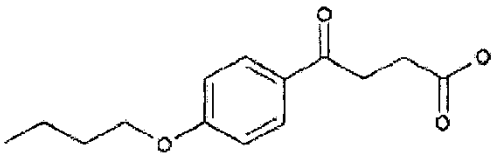
Ácido 4-(4-etil-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 29



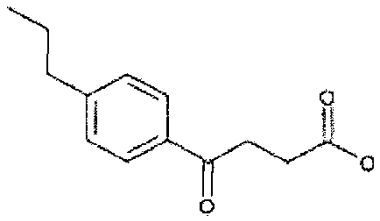
Ácido 4-(2,4-difluoro-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 30



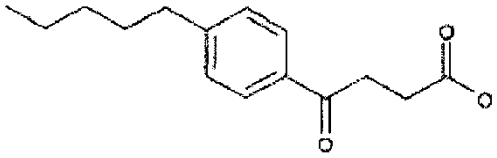
Ácido 4-(4-butoxi-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 31



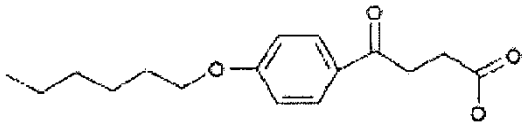
Ácido 4-oxo-4-(4-propil-fenil)-butírico

Compuesto 32



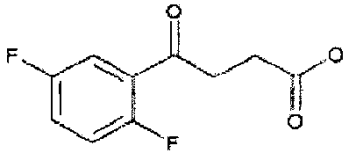
Ácido 4-oxo-4-(4-pentil-fenil)-butírico

Compuesto 33



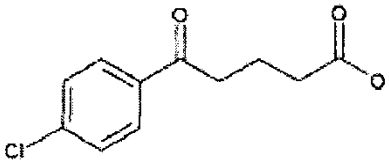
Ácido 4-(4-hexiloxi-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 34



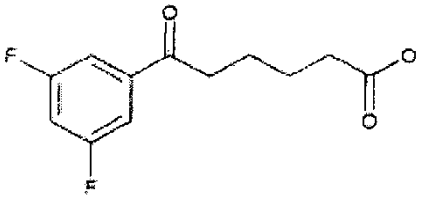
Ácido 4-(2,5-difluoro-fenil)-4-oxo-butírico

Compuesto 35



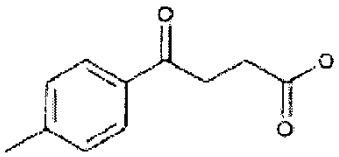
Ácido 5-(4-Cloro-fenil)-5-oxo-pentanoico

Compuesto 36



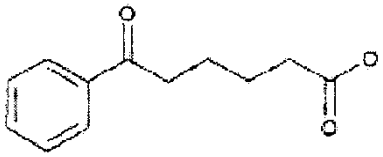
Ácido 6-(3,5-difluoro-fenil)-6-oxo-hexanoico

Compuesto 37



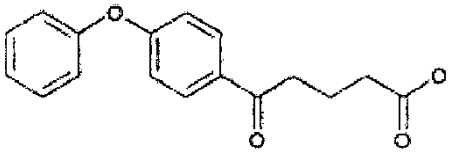
Ácido 4-oxo-4-p-tolil-butírico

Compuesto 38



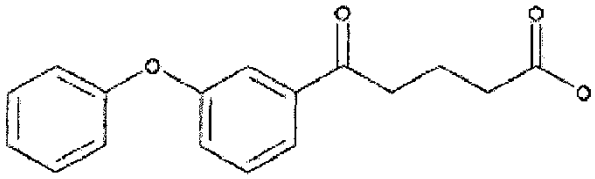
Ácido 6-oxo-6-fenil-hexanoico

Compuesto 39



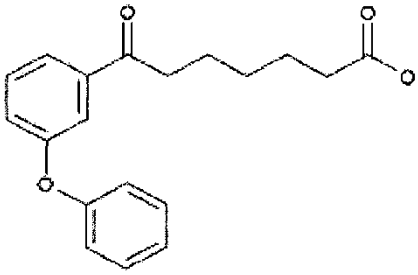
Ácido 5-oxo-5-(4-fenxoy-fenil)-pentanoico

Compuesto 40



Ácido 5-oxo-5-(3-fenoxi-fenil)-pentanoico

Compuesto 41



Ácido 7-oxo-7-(3-fenoxi-fenil)-heptanoico

Compuesto 42

y sales de los mismos.

4. Composición según la reivindicación 2 ó 3, en la que el principio biológicamente activo comprende insulina, heparina, heparina de bajo peso molecular, hormona paratiroidea, o cualquier combinación de las mismas.

5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, en la que el principio biológicamente activo comprende insulina.

6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, en la que el principio biológicamente activo comprende heparina.

7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, en la que la heparina comprende heparina de

bajo peso molecular.

8. Composición según la reivindicación 2 ó 3, en la que el principio biológicamente activo comprende hormona paratiroidea.

9. Forma de dosificación unitaria que comprende

(A) la composición según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 4 a 8; y

(B) (a) un excipiente

(b) a diluyente,

(c) un disgregante,

(d) un lubricante,

(e) un plastificante,

(f) un colorante,

(g) un vehículo de dosificación, o

(h) cualquier combinación de los mismos.

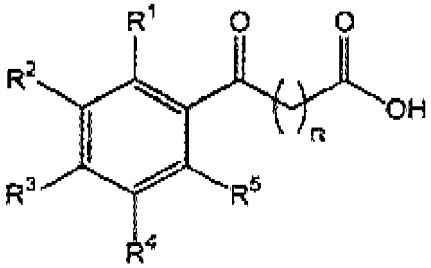
10. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 4 a 8 para la preparación de un medicamento para la administración por vía oral de un principio biológicamente activo a un animal.

11. Método para preparar una composición, comprendiendo dicho método mezclar:

(A) al menos un principio biológicamente activo seleccionado de insulina, hormona paratiroidea, heparina, PYY, y cualquier combinación de los mismos,

y

(B) al menos un compuesto de fórmula:



en la que

n es un número entero de 1 a 9, y

R^1 a R^5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1 a C_6, alcoxilo C_1 a C_6, alquenilo C_2 a C_6, halógeno, hidroxilo, $-NH-C(O)-CH_3$ o $-O-C_6H_5$,

o una sal del mismo.