(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 657 484**

(51) Int. CI.:

A01N 31/00 (2006.01)
A01N 37/30 (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2008 PCT/US2008/053429**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2008 WO08112368**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2008 E 08782758 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2114145**

(54) Título: **Agentes de administración de ácido fenilalquilcarboxílico**

(30) Prioridad:

08.02.2007 US 888927 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.03.2018

(73) Titular/es:

EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)
240 CEDAR KNOLLS ROAD SUITE 200
CEDAR KNOLLS, NEW JERSEY 07927, US

(72) Inventor/es:

PUSZTAY, STEPHEN, V. y
GSCHNEIDNER, DAVID

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

DESCRIPCIÓN

Agentes de administración de ácido fenilalquilcarboxílico

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de ácido fenilalquilcarboxílico y a composiciones que facilitan la administración de agentes activos.

Antecedentes de la invención

Los medios convencionales para administrar agentes activos a menudo están muy limitados por barreras biológicas, químicas y físicas. Típicamente, estas barreras están impuestas por el entorno a través del cual se produce la administración, el entorno del objetivo de la administración y/o el objetivo en sí. Los agentes biológica y químicamente activos son particularmente vulnerables a tales barreras.

En la administración a los animales de agentes farmacológicos y terapéuticos biológica y químicamente activos, el cuerpo impone barreras. Ejemplos de barreras físicas son la piel, las bicapas lipídicas y varias membranas orgánicas que son relativamente impermeables a determinados agentes activos pero que se deben atravesar antes de alcanzar un objetivo, tal como el sistema circulatorio. Las barreras químicas incluyen, pero sin limitación, variaciones de pH en el tracto gastrointestinal (GI) y enzimas de degradación.

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

Los procedimientos anteriores para la administración oral de agentes farmacológicos vulnerables se han basado en la administración conjunta de adyuvantes (por ejemplo, resorcinoles y tensioactivos no iónicos, tales como éter de polioxietilenoleílo y éter de hexadecilpolietileno) para aumentar artificialmente la permeabilidad de las paredes intestinales, así como la administración conjunta de inhibidores enzimáticos (por ejemplo, inhibidores de la tripsina pancreática, diisopropilfluorofosfato (DFF) y trasilol) para inhibir la degradación enzimática. También se han descrito liposomas como sistemas de administración de fármacos para insulina y heparina. Sin embargo, el uso de amplio espectro de tales sistemas de administración de fármacos está excluido porque: (1) los sistemas requieren cantidades tóxicas de adyuvantes o inhibidores; (2) cargas adecuadas de bajo peso molecular, es decir, agentes activos, no están disponibles; (3) los sistemas exhiben una estabilidad deficiente y una vida útil inadecuada; (4) los sistemas son difíciles de fabricar; (5) los sistemas no protegen el agente activo (carga); (6) los sistemas alteran adversamente el agente activo; o (7) los sistemas no permiten ni promueven la absorción del agente activo.

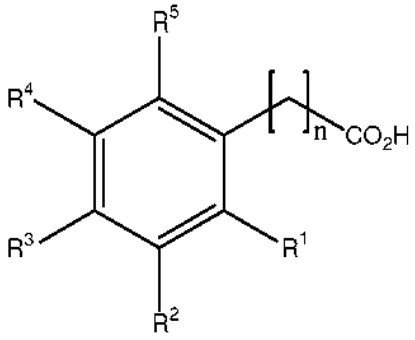
Se han usado microesferas proteinoides para administrar productos farmacéuticos. Véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 5.401.516; 5.443.841; y Re. 35.862. Además, se han usado ciertos aminoácidos modificados para administrar productos farmacéuticos. Véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 5.629.020; 5.643.957; 5.766.633; 5.776.888; y 5.866.536.

Más recientemente, se ha conjugado un polímero con un aminoácido modificado o un derivado del mismo a través de un grupo de enlace para proporcionar agentes de administración poliméricos. El polímero modificado puede ser cualquier polímero, pero los polímeros preferidos incluyen, pero sin limitación, polietilenglicol (PEG) y derivados de los mismos. Véase, por ejemplo, la publicación de patente internacional n.º WO 00/40203.

Sin embargo, todavía existe la necesidad de sistemas de administración simples y económicos que se preparen fácilmente y que puedan administrar una amplia gama de agentes activos por varias rutas.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de ácido fenilalquilcarboxílico y composiciones que facilitan la administración de agentes activos (por ejemplo, agentes biológicamente activos). La administración de compuestos de la presente invención incluyen los que tienen la fórmula:



Fórmula I

y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

n es 1-12,
y R^1-R^5 son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_4, halógeno, alquiloxi C_1-C_4, hidroxilo, ariloxi C_6-C_{14} o alquilhalo C_1-C_6 (por ejemplo, alquilhalo C_1), en el que al menos uno de R^1 a R^5 es un grupo metilo, metoxi, hidroxi o halógeno (por ejemplo, Cl o F).

De acuerdo con una realización, n varía de 1 a 9. Por ejemplo, n puede ser 1-9, 2 -9, 3 -9, 4 -9, 5 -9, 6 -9, 7 -9, 8 -9, 1 -8, 2 -8, 3 -8, 4 -8, 5 -8, 6 -8, 7 -8, 1 -7, 2 -7, 3 -7, 4 -7, 5 -7, 6 -7, 1 -6, 2 -6, 3 -6, 4 -6, 5 -6, 1 -5, 2 -5, 3 -5, 4 -5, 1 -4, 2 -4, 3 -4, 1 -3, 2-3 o 1-2.

También se pueden usar mezclas de estos compuestos de agente de administración.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de agente de administración de la presente invención, y al menos un agente activo (por ejemplo, un agente biológicamente activo). Cuando se administran con un agente activo, los agentes de administración de la presente solicitud mejoran la biodisponibilidad del agente activo en comparación con la administración del agente activo sin el compuesto del agente de administración.

También se proporciona una forma de unidad de dosificación que comprende una composición farmacéutica de la presente invención. La forma de unidad de dosificación puede estar en forma de un líquido o un sólido, tal como un comprimido, cápsula o partícula, que incluye un polvo o sobre.

Otra realización es un procedimiento para administrar un agente activo a un animal, particularmente un animal que necesita el agente activo, administrando al animal una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de agente de administración de la presente invención y el agente activo. Las vías de administración preferidas incluyen las vías oral e intracolónica, particularmente la vía oral.

Otra realización más de la presente invención es un procedimiento para tratar una enfermedad o para lograr un efecto fisiológico deseado en un animal (por ejemplo, un ser humano) administrando al animal la composición farmacéutica de la presente invención.

Otra realización más de la presente invención es un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de la presente invención mezclando al menos un compuesto de agente de administración de la presente invención, y al menos un agente activo.

Todavía otra realización de la presente invención es un procedimiento para aumentar la biodisponibilidad (por ejemplo, la biodisponibilidad oral) de una composición farmacéutica que contiene un agente activo (por ejemplo, un agente biológicamente activo) que comprende añadir un compuesto de agente de administración de la presente invención a la composición farmacéutica.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático monovalente de cadena lineal, ramificada o sustituida que no contiene dobles ni triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1-dimetiletilo (t-butilo).

El término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático monovalente de cadena lineal, ramificada o sustituida que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo.

El término "alquileno" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático divalente de cadena lineal, ramificada o sustituida que no contiene enlaces dobles ni triples.

El término "alquiloxi" se refiere a un grupo alquilo unido a través de un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Ejemplos de grupos alquiloxi incluyen, pero sin limitación, grupos $-OCH_3$ y $-OC_2H_5$.

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático C_6-C_{14} monovalente, es decir un grupo monovalente que tiene uno o más anillos de carbono insaturados. Ejemplos de grupos arilo, incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, tetrahidronapthilo, indanilo y bifenilo.

El término "alquil(arileno)" se refiere a un grupo divalente que contiene un grupo aromático con un grupo alquilo antes y/o después del grupo aromático.

El término "ariloxi" se refiere a un grupo arilo C_6-C_{14}unido mediante un enlace de oxígeno al resto de la molécula, tal como $-OC_6H_5$.

El término "insulina" incluye formas recombinantes de insulina (por ejemplo, insulina humana recombinante), análogos de insulina lispro o Humalog®) así como formas regulares de insulina de origen humano o de otro animal.

El término "heparina" incluye heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular, de origen recombinante, humano o de otro animal.

El término "LHRH" u "hormona liberadora de la hormona luteinizante" se refiere a una hormona producida por el hipotálamo que le indica a la glándula pituitaria anterior que comience a secretar la hormona luteinizante y la hormona folículo estimulante.

El término "rhGH" se refiere a la hormona de crecimiento humana recombinante.

El término "caspofungina" o "acetato de caspofungina" se refiere a un lipopéptido semisintético soluble en agua derivado del hongo *Glarea lozoyensis,* que tiene actividad contra especies de *Aspergilllus* y *Candida*. El acetato de caspofugina (Cancidas®) ha sido aprobado por la FDA y está indicado para el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes que son resistentes o intolerantes a otros agentes antifúngicos.

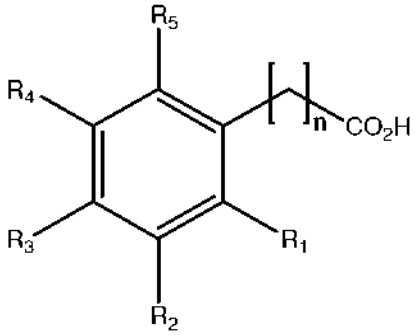
A menos que se especifique otra cosa, el término "sustituido", tal como se usa en el presente documento se refiere a la sustitución con uno cualquiera o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes: hidroxi, alquilo C_1-C_6, incluyendo metilo, etilo, propilo, isopropilo, normal o isobutilo; alquenilo C_2-C_4, alquiloxi C_1-C_4, arilo, halo, alquilhalo o ariloxi.

El término "aproximadamente" significa generalmente significa dentro del 10 %, preferentemente dentro del 5 % y, más preferentemente, dentro del 1 % de un intervalo dado.

El término "baja estatura" se refiere a un sujeto con un tamaño (por ejemplo, una altura) que está significativamente por debajo de lo que se considera normal. La hormona de crecimiento, por ejemplo, hormona del crecimiento humano, está indicada para la baja estatura.

Compuestos del agente de administración

Los compuestos de agente de administración de la presente invención incluyen los compuestos representados por la Fórmula I a continuación y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula I

en la que

n es 1-12; y
R_1-R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_4, halo, alquiloxi C_1-C_4, hidroxilo, ariloxi C_6-C_{14} o alquilhalo C_1-C_6 (por ejemplo, alquilhalo C_1).

En diversas realizaciones, n puede ser 1-9, 2 -9, 3 -9, 4 -9, 5 -9, 6 -9, 7 -9, 8 -9, 1 -8, 2 -8, 3 -8, 4 -8, 5 -8, 6 -8, 7 -8, 1 -7, 2 -7, 3 -7, 4 -7, 5 -7, 6 -7, 1 -6, 2 -6, 3 -6, 4 -6, 5 -6, 1 -5, 2 -5, 3 -5, 4 -5, 1 -4, 2 -4, 3 -4, 1 -3, 2-3 o 1-2.

Los compuestos de agente de administración de la presente invención son los compuestos representados por la Fórmula I anterior en la que al menos uno de R_1-R_5es un grupo metilo, metoxi, alquiloxi, hidroxi o halógeno. En una realización preferida, los compuestos de agente de administración incluyen aquellos en los que n se define como en el párrafo anterior y al menos uno de R_1-R_5 es un grupo metilo, metoxi, alquiloxi, hidroxi o halógeno.

En una realización de la presente invención, los compuestos de agente de administración se seleccionan de la Fórmula I anterior, en la que al menos uno de R_1-R_5 es un grupo metilo. En otra realización, los compuestos de agente de administración se seleccionan de la Fórmula I anterior en la que al menos uno de R_1-R_5 es un grupo metoxi. En otra realización, los compuestos de agente de administración se seleccionan de la Fórmula I anterior en la que al menos uno de R_1-R_5 es un grupo hidroxi. En otra realización, los compuestos de agente de administración se seleccionan de la Fórmula I anterior en la que al menos uno de R_1-R_5 es un grupo ariloxi. En otra realización, los compuestos de agente de administración se seleccionan de la Fórmula I anterior en la que al menos uno de R_1-R_5 es un grupo alquiloxi. En otra realización, los compuestos de agente de administración se seleccionan de la Fórmula I anterior en la que al menos uno de R_1-R_5 es un grupo alquilhalo C_1. En otra realización, los compuestos de agente de administración se seleccionan de la Fórmula I anterior en la que al menos uno de R_1-R_5 es un halógeno, preferentemente al menos uno de R_1-R_5 es un átomo de cloro o al menos uno de R_1-R_5 es un átomo de flúor.

En una realización de la presente invención, los compuestos enumerados en la Tabla 1 se excluyen como agentes de administración de Fórmula I. Sin embargo, en diversas realizaciones, estos compuestos se pueden incluir en composiciones que incluyen además un agente activo (por ejemplo, un agente biológicamente activo).

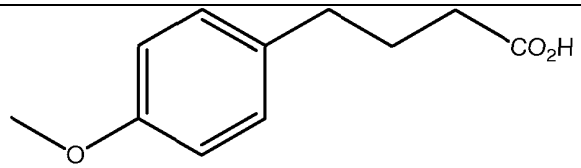
Los compuestos de agente de administración pueden estar en forma de la base libre o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales apropiadas incluyen, pero sin limitación, sales orgánicas e inorgánicas, por ejemplo amonio, sal de acetato, sal de citrato, haluro (preferentemente hidrocloruro), hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, alquiloxi, perclorato, tetrafluoroborato, carboxilato, mesilato, fumerato, malonato, succinato, tartrato, acetato, gluconato y maleato. Las sales preferidas incluyen, pero sin limitación, sales de citrato y mesilato. Las sales también pueden ser solvatos, incluidos solvatos de etanol e hidratos.

Las sales de los compuestos de agente de administración de la presente invención se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las sales de citrato y las sales de mesilato se pueden preparar en etanol, tolueno y ácido cítrico.

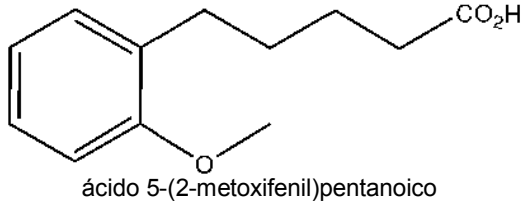
El compuesto de agente de administración puede purificarse por recristalización o por fraccionamiento en uno o más soportes cromatográficos sólidos, solos o unidos en tándem. Los sistemas disolventes de recristalización adecuados incluyen, pero sin limitación, etanol, agua, heptano, acetato de etilo, acetonitrilo, acetona, metanol y tetrahidrofurano (THF) y mezclas de los mismos. El fraccionamiento se puede realizar en un soporte cromatográfico adecuado tal como alúmina, usando mezclas de metanol/n-propanol como la 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, preferentemente se emplea un gradiente de cloruro de sodio 0-500 mM.

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

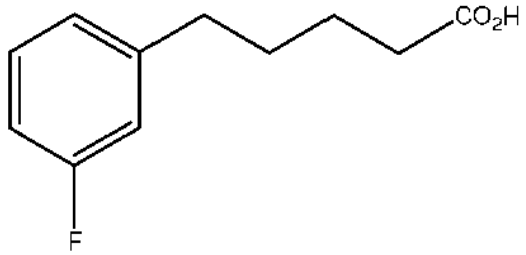
Los ejemplos no limitantes de compuestos de agente de administración de Fórmula I incluyen los que se muestran a continuación y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



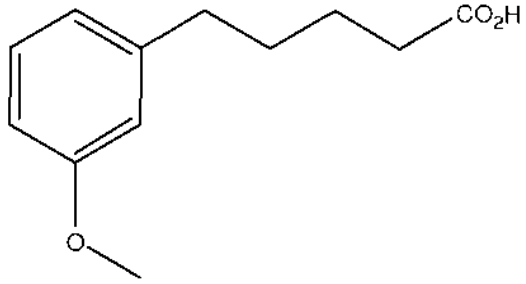
ácido 4-(4-metoxifenil)butanoico
Compuesto 1



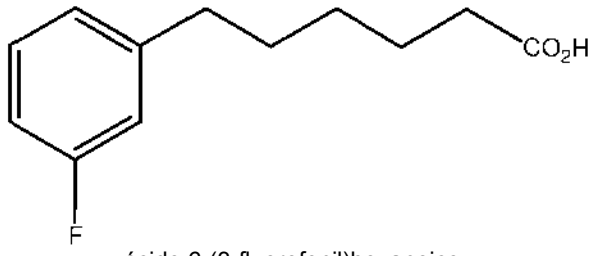
ácido 5-(2-metoxifenil)pentanoico
Compuesto 2



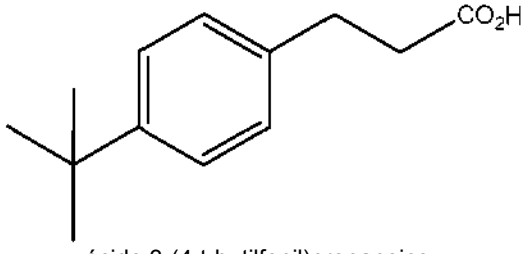
ácido 5-(3-fluorofenil)pentanoico
Compuesto 3



ácido 5-(3-metoxifenil)pentanoico
Compuesto 4

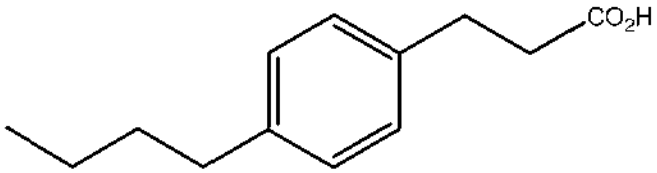


ácido 6-(3-fluorofenil)hexanoico
Compuesto 5

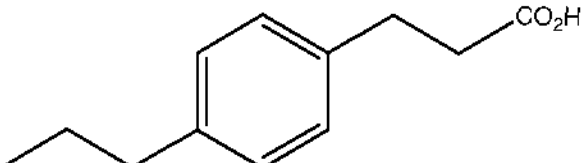


ácido 3-(4-t-butilfenil)propanoico
Compuesto 6

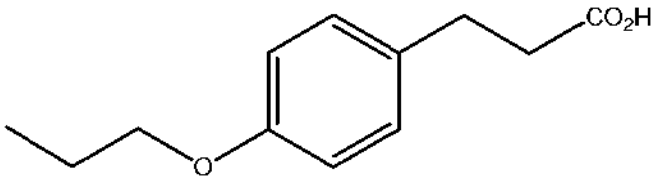
(continuación)



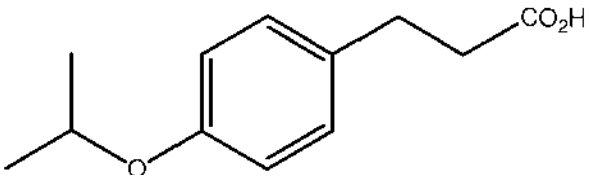
ácido 3-(4-n-butilfenil)propanoico
Compuesto 7



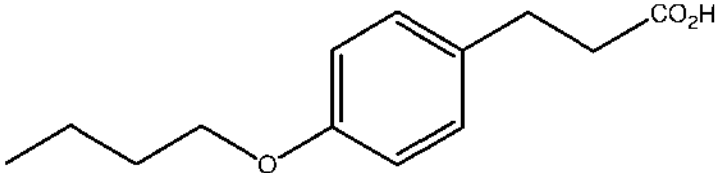
ácido 3-(4-n-propilfenil)butanoico
Compuesto 8



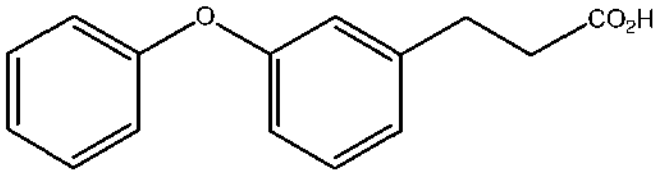
ácido 3-(4-n-propoxifenil)propanoico
Compuesto 9



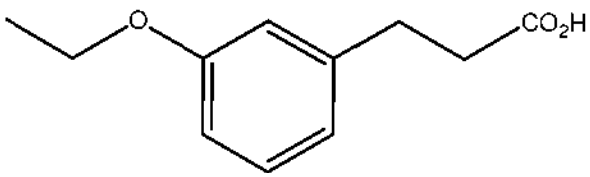
ácido 3-(4-isopropoxifenil)propanoico
Compuesto 10



ácido 3-(4-n-butilfenil)propanoico
Compuesto 11

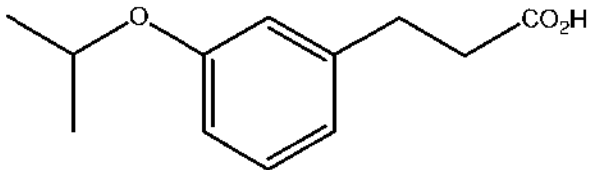


ácido 3-(3-fenoxifenil)propanoico
Compuesto 12

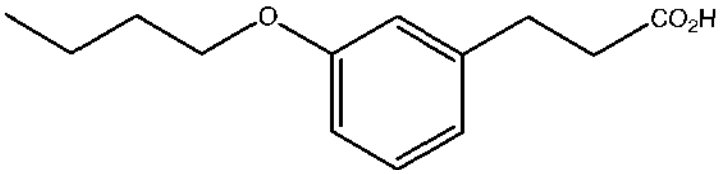


ácido 3-(3-etoxifenil)propanoico
Compuesto 13

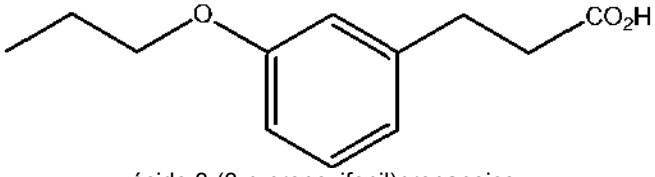
(continuación)



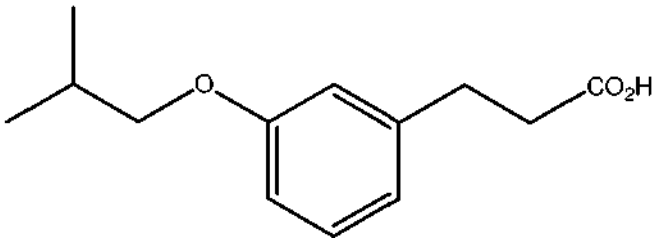
ácido 3-(3-isopropoxifenil)propanoico
Compuesto 14



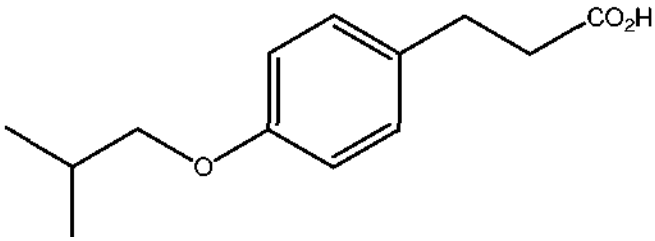
ácido 3-(3-n-butoxifenil)propanoico
Compuesto 15



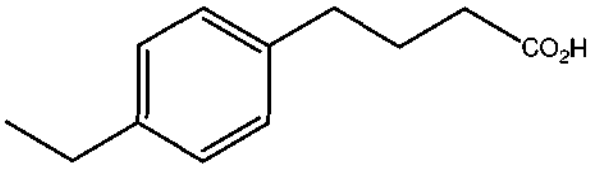
ácido 3-(3-n-propoxifenil)propanoico
Compuesto 16



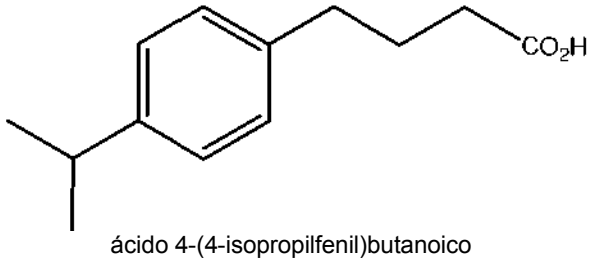
ácido 3-(3-Isobutoxifenil)propanoico
Compuesto 17



ácido 3-(4-Isobutoxifenil)propanoico
Compuesto 18

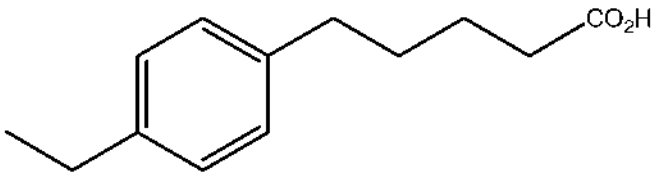


ácido 4-(4-etilfenil)butanoico
Compuesto 19



ácido 4-(4-isopropilfenil)butanoico
Compuesto 20

(continuación)



ácido 5-(4-etilfenil)pentanoico Compuesto 21

Los compuestos 22-74 (Tabla 1) se adquirieron de fuentes disponibles comercialmente para su utilización como agentes de administración.

Tabla 1 - Compuestos comerciales utilizados como agentes de administración

Compuesto de administración N.º	Adquirido en	Nombre químico
22	Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)	Ácido bencenoacético
23	Johnson Matthey (Londres, Reino Unido)	Ácido 8-feniloctanoico
24	Lancaster (Windham, NH)	Ácido 10-fenildecoico
25	Lancaster	Ácido 4-(4-metilfenil)butanoico
26	Lancaster	Ácido 3-(3-hidroxifenil)propanoico
27	Sigma-Aldrich	Ácido 3-(p-hidroxifenil)propanoico
28	Sigma-Aldrich	Ácido 5-fenilpentanoico
29	Sigma-Aldrich	Ácido 6-fenilhexanoico
30	Matrix Scientific (Columbia, SC)	Ácido 2-fenoxifeniletanoico
31	Matrix Scientific	Ácido 4-fenoxifeniletanoico
32	Lancaster	Ácido 7-fenilheptanoico
33	Johnson Matthey	Ácido 3-(4-metilfenil)propanoico
34	Johnson Matthey	Ácido 3-(3,4-dihidroxifenil)propanoico
35	Johnson Matthey	Ácido 3-(2-hidroxifenil)propanoico
36	Sigma-Aldrich	Ácido 3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoico
37	Sigma-Aldrich	Ácido 3-[2,5-bis(trifluorometil)fenil]propanoico
38	Trans World Chemicals (Rockville, MD)	Ácido 3-(2-fluorofenil)propanoico
39	Trans World Chemicals	Ácido 3-(3-fluorofenil)propanoico
40	Sigma-Aldrich	Ácido 3-(3,4-difluorofenil)propanoico
41	Trans World Chemicals	Ácido 3-(4-fluorofenil)propanoico
42	Trans World Chemicals	Ácido 3-(2-metilfenil)propanoico
43	Matrix Scientific	Ácido 2-(3-fenoxifenil)etanoico
44	Lancaster	Ácido 4-fenilbutanoico
45	Trans World Chemicals	Ácido 3-(2,4-diclorofenil)propanoico
46	Trans World Chemicals	Ácido 3-(2,4-dimetilfenil)propanoico
47	Trans World Chemicals	Ácido 3-(2-clorofenil)propanoico

(continuación)

Compuesto de administración N.º	Adquirido en	Nombre químico
48	Trans World Chemicals	Ácido 3-(3,4-diclorofenil)propanoico
49	Trans World Chemicals	Ácido 3-(3,5-dimetoxifenil)propanoico
50	Trans World Chemicals	Ácido 3-(4-yodofenil)propanoico
51	Trans World Chemicals	Ácido 3-(3-metilfenil)propanoico
52	Trans World Chemicals	Ácido 3-(4-clorofenil)propanoico
53	Trans World Chemicals	Ácido 3-(4-etilfenil)propanoico
54	Trans World Chemicals	Ácido 3-(3-yodofenil)propanoico
55	Trans World Chemicals	Ácido 3-(4-isopropilfenil)propanoico
56	Sigma-Aldrich	Ácido 3-(3-cloro-4-metoxifenil)propanoico
57	Trans World Chemicals	Ácido 3-(3-bromofenil)propanoico
58	Trans World Chemicals	Ácido 3-(3,4-dimetilfenil)propanoico
59	Trans World Chemicals	Ácido 3-(3-clorofenil)propanoico
60	Trans World Chemicals	Ácido 3-(2-bromofenil)propanoico
61	Trans World Chemicals	Ácido 3-(4-bromofenil)propanoico
62	Trans World Chemicals	Ácido 3-(2-metoxifenil)propanoico
64	Sigma-Aldrich	Ácido 3-(4-metoxifenil)propanoico
65	Sigma-Aldrich	Ácido 3-(2,3-dimetoxifenil)propanoico
66	Sigma-Aldrich	Ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)propanoico
67	Sigma-Aldrich	Ácido 4-(*p*-yodofenil)butanoico
68	Sigma-Aldrich	Ácido 3-(3,4,5-trimetoxifenil)propanoico
69	Sigma-Aldrich	Ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)butanoico
70	Sigma-Aldrich	Ácido 3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propanoico
71	Sigma-Aldrich	Ácido 3-(2,4-dimetoxifenil)propanoico
72	Sigma-Aldrich	Ácido 3-(2,5-dimetoxifenil)propanoico
73	Oakwood Products Inc. (West Columbia, SC)	Ácido 5-(4-fluorofenil)pentanoico
74	Trans World Chemicals	Ácido 3-(4-etoxifenil)propanoico

Agentes activos

Los agentes activos adecuados para su uso en la presente invención incluyen agentes biológicamente activos y agentes químicamente activos, incluyendo, pero sin limitación, plaguicidas, agentes farmacológicos y agentes terapéuticos. Los agentes activos adecuados incluyen aquellos que se hacen menos eficaces, ineficaces o se destruyen en el tracto gastrointestinal por hidrólisis ácida, enzimas y similares. También se incluyen como agentes activos adecuados aquellos agentes macromoleculares cuyas características fisicoquímicas, tales como, el tamaño, la estructura o la carga, prohíben o impiden la absorción cuando se dosifican por vía oral.

Por ejemplo, los agentes biológica o químicamente activos adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero sin limitación, proteínas; polipéptidos; péptidos; hormonas; polisacáridos y, particularmente, mezclas de mucopolisacáridos; carbohidratos; lípidos; moléculas orgánicas polares (es decir, moléculas orgánicas polares

que tienen un peso molecular de 500 daltons o menos); otros compuestos orgánicos; y, particularmente, compuestos que por sí mismos no pasan (o que pasan solo una fracción de la dosis administrada) a través de la mucosa gastrointestinal y/o son susceptibles a escisión química por ácidos y enzimas en el tracto gastrointestinal; o cualquier combinación de los mismos.

Otros ejemplos incluyen, pero sin limitación, los siguientes, incluyendo fuentes sintéticas, naturales o recombinantes de los mismos: hormonas de crecimiento, incluyendo hormonas de crecimiento humano (hGH), hormonas de crecimiento humanas recombinantes (rhGH), hormonas de crecimiento bovino y hormonas de crecimiento porcino; hormonas liberadoras de hormona del crecimiento; factor liberador de la hormona del crecimiento, interferones, incluyendo α-interferón (por ejemplo, interferón alfacon-1 (disponible como Infergen® de InterMune, Inc. de Brisbane, CA)), β-interferón e γ-interferón; interleucina-1; interleucina-2; insulina, incluyendo porcina, bovina, humana y recombinante humana, opcionalmente con contraiones, incluyendo cinc, sodio, calcio y amonio; factor de crecimiento insulínico, incluyendo IGF-1; heparina, incluyendo heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular y heparina de peso molecular ultrabajo; calcitonina, incluyendo de salmón, de anguila, porcina y humana; eritropoyetina; factor natriurético auricular; antígenos; anticuerpos monoclonales; somatostatina; inhibidores de la proteasa; adrenocorticotropina, hormona liberadora de gonadotropina; oxitocina; hormona liberadora de hormona luteinizante; hormona folículo estimulante; glucocerebrosidasa; trombopoyetina; filgrastim; prostaglandinas; ciclosporina; vasopresina; cromolino sódico (cromoglicato sódico o disódico); vancomicina; desferrioxamina (DFO); bisfosfonatos, incluyendo alendronato, tiludronato, etidronato, clodronato, pamidronato, olpadronato e incadronato; hormona paratiroidea (PTH), incluidos sus fragmentos; agentes antimigrañosos tales como sumatriptán, almotriptán, naratriptán, rizatriptán, frovatriptán, eletriptán, BIBN-4096BS y otros antagonistas de proteínas relacionadas con el gen de calcitonina; péptido 1 similar al glucagón (GLP-1); argatrobán; glucagón; antimicrobianos, incluidos antibióticos, antibacterianos y agentes antifúngicos; vitaminas; análogos, fragmentos, miméticos o derivados de estos compuestos modificados con polietilenglicol (PEG); o cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos no limitantes de antibióticos incluyen antibióticos peptídicos de acción grampositiva, bactericidas, lipopeptídicos y cíclicos, tales como daptomicina y análogos de la misma.

Sistema de administración

La composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más compuestos de agente de administración de la presente invención, y uno o más agentes activos (por ejemplo, agentes biológicamente 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 mezclando compuestos de agente de administración con el agente activo antes de la administración para formar una composición de administración.

Las composiciones de administración pueden estar en forma de un líquido. El medio de solución puede ser agua (por ejemplo, para calcitonina de salmón, hormona paratiroidea y eritropoyetina), propilenglicol acuoso al 25 % (por ejemplo, para heparina) y tampón de fosfato (por ejemplo, para rhGH). Otros vehículos dosificadores incluyen, pero sin limitación, polietilenglicol. Las soluciones de dosificación se pueden preparar mezclando una solución del compuesto de agente de administración con una solución del agente activo, justo antes de la administración. Como alternativa, una solución del compuesto de agente de administración (o agente activo) se puede mezclar con la forma sólida del agente activo (o compuesto de agente de administración). El compuesto de agente de administración y el agente activo también se pueden mezclar como polvos secos. El compuesto de agente de administración y el agente activo también se pueden mezclar durante el procedimiento de fabricación. Como alternativa, el compuesto de agente de administración y el agente activo se pueden administrar por separado de manera secuencial.

Las soluciones de dosificación pueden contener opcionalmente aditivos, tales como sales de tampón fosfato, ácido cítrico, glicoles u otros agentes dispersantes. Los aditivos estabilizantes se pueden incorporar a la solución, preferentemente a una concentración que varía entre aproximadamente 0,1 y 20 % (p/v).

Las composiciones de administración pueden estar, como alternativa, en forma de un sólido, tal como un comprimido, cápsula o partícula, tal como un polvo o sobre. Se pueden preparar formas de dosificación sólidas mezclando la forma sólida del compuesto con la forma sólida del agente activo. Como alternativa, se puede obtener un sólido a partir de una solución de compuesto y agente activo por procedimientos conocidos en la técnica, tales como secado por congelación (liofilización), precipitación, cristalización y dispersión sólida.

Las composiciones de administración de la presente invención también pueden incluir uno o más inhibidores de enzimas. Dichos inhibidores enzimáticos incluyen, pero sin limitación, compuestos tales como actinonina o epiactinonina y derivados de los mismos. Otros inhibidores enzimáticos incluyen, pero sin limitación, aprotinina (Trasylol) e inhibidores de Bowman-Birk.

La cantidad de agente activo utilizada en una composición de administración de la presente invención es una cantidad eficaz para lograr el fin del agente activo particular para la indicación objetivo. La cantidad de agente activo en las composiciones típicamente es una cantidad farmacológica, biológica, terapéutica o químicamente eficaz. Sin embargo, la cantidad puede ser menor que la cantidad cuando la composición se usa en una forma de unidad de

dosificación porque la forma de unidad de dosificación puede contener una pluralidad de composiciones de compuesto de agente de administración/agente activo o puede contener una cantidad dividida farmacológica, biológica, terapéutica o químicamente eficaz. La cantidad eficaz total puede administrarse luego en unidades acumulativas que contienen, en total, una cantidad eficaz del agente activo.

En general, la cantidad de compuesto de agente de administración en la composición es una cantidad eficaz para facilitar la administración del agente activo. La cantidad total de agente activo y agente de administración a usar puede determinarse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Sin embargo, debido a que las composiciones de la invención pueden administrar agentes activos más eficazmente que las composiciones que contienen el agente activo solo, pueden administrarse al sujeto cantidades menores de agentes biológica o químicamente activos que las usadas en formas de unidades de dosificación anteriores o sistemas de administración, al tiempo que se obtienen los mismos niveles sanguíneos y/o efectos terapéuticos. En general, la relación en peso del agente de administración y el agente activo varía de aproximadamente 1000: 1 u 800: 1 a aproximadamente 10:1 o 1:10, y, preferentemente, varía de aproximadamente 400:1 o 200:1 a aproximadamente 100:1 o 25:1. Se contempla que otros intervalos están dentro de intervalos aceptables para la administración de algunos compuestos activos, tales como de aproximadamente 100:1 o de 50:1 a aproximadamente 5:1 o 2.5:1, o de aproximadamente 60:1 o de 30:1 a aproximadamente 1:1 o 0,5:1. Tales intervalos y relaciones pueden ser determinados por un experto en la técnica.

Los compuestos de agente de administración divulgados en el presente documento facilitan la administración de agentes biológica y químicamente activos, particularmente en sistemas oral, intranasal, sublingual, intraduodenal, subcutánea, bucal, intracolónico, rectal, vaginal, mucosal, pulmonar, transdérmico, intradérmico, parenteral, intravenoso, intramuscular y ocular, además de atravesar la barrera hematoencefálica.

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

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

El sistema es particularmente ventajoso para administrar agentes química o biológicamente activos que, de otro modo, serían destruidos o resultarían menos eficaces por las condiciones encontradas antes de que el agente activo alcance su zona objetivo (es decir, el área en la que se administrará el agente activo de la composición de administración) y dentro del cuerpo del animal al que se administra. En particular, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para la administración oral de agentes activos, especialmente aquellos que normalmente no se pueden administrar por vía oral, o aquellos para los que se desea una administración mejorada.

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

Otra realización de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o para lograr un efecto fisiológico deseado, tal como una cualquiera de las enfermedades o afecciones enumeradas en la tabla siguiente, en un animal mediante la administración de la composición del presente invención. Preferentemente, se administra una cantidad eficaz de la composición para el tratamiento o prevención de la enfermedad deseada o para lograr el efecto fisiológico deseado. Las indicaciones específicas para los agentes activos se pueden encontrar en The Physicians' Desk Reference (58ªEd., 2004, Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ) y Fauci, AS, et. al., Harrison's Principles of Internal Medicine (14ª Ed., 1998, McGraw-Hill Health Professions Division, New York. Ambas referencias se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad. Los agentes activos en la tabla siguiente incluyen sus análogos, fragmentos, miméticos y derivados modificados con polietilenglicol (por ejemplo, el derivado PEGilado del factor estimulante de colonias de granulocitos vendido como Neulasta®).

Tabla 2 - Utilización del agente activo

Agente activo	Enfermedad y efecto fisiológico
Hormonas de crecimiento (incluida la hormona del crecimiento recombinante humana y factores liberadores de la hormona del crecimiento y sus análogos)	Trastornos del crecimiento
Interferones, incluyendo α, β y γ	Infección vírica, incluyendo cáncer crónico, hepatitis y esclerosis múltiple
Interleucinas (por ejemplo, Interleucina-1; interleucina-2)	Infección vírica; cáncer; inmunidad celular; y rechazo al trasplante;
Insulina; factor de crecimiento de tipo insulina IGF1	Diabetes
Inmunoglobulinas, tal como IVIg	viruela, rabia y difteria, enfermedad de Alzheimer; inmunodeficiencias primarias; síndrome agudo de Guillain-Barré; polineuropatía desmielinizante idiopática crónica (PDIC); miastenia grave, polimiositis y dermatomiositis; trombocitopenia inmune neonatal, trombocitopenia inducida por heparina y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos: púrpura posterior a la transfusión.
Heparina	Tratamiento y prevención de la trombosis, incluida la trombosis venosa profunda; prevención de la coagulación sanguínea
Calcitonina	Osteoporosis; enfermedades del hueso; dolor óseo; analgésico (incluido el dolor asociado con osteoporosis o cáncer)
Eritropoyetina, Eritropoyetina pegilada.	Anemia; Anemia asociada al VIH/terapia de VIH; Anemia inducida por quimioterapia
factor natriurético auricular	Vasodilatación
Antígenos	Infección
CPHPC	Reducción de los depósitos de amiloide y amiloidosis sistémica a menudo (pero no siempre) en relación con enfermedad de Alzheimer, diabetes de tipo II y otras enfermedades basadas en amiloide
Anticuerpos monoclonales	Para evitar el rechazo de injertos; cáncer; utilizados en ensayos para detectar enfermedades
Somatostatina/octreotida	Úlcera hemorrágica; gastritis erosiva; sangrado por varices; diarrea; acromegalia; adenomas hipofisarios secretores de TSH; tumores pancreáticos secretores; síndrome carcinoide; proptosis reducida/oftalmopatía asociada a la tiroides; reducción de edema macular/retinopatía
Inhibidores de la proteasa	Infección por VIH/SIDA
Adrenocorticotropina	Niveles altos de colesterol (para reducir el colesterol)
Hormona liberadora de gonadotropina	Disfunción ovulatoria (para estimular la ovulación)
Oxitocina	Alteración del parto (para estimular contracciones)
Hormona liberadora de la hormona luteinizante; Hormona luteinizante; Hormona folículo estimulante	Regulación de la función reproductora
Glucocerebrosidasa	Enfermedad de Gaucher (para metabolizar lipoproteínas)

(continuación)

Agente activo	Enfermedad y efecto fisiológico
Trombopoyetina	Trombocitopenia
Filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos); GM-CSF, (sargramostim) y sus formas pegiladas	acortar la duración de la neutropenia inducida por la quimioterapia y así tratar o prevenir la infección en pacientes con quimioterapia; Inhibir el crecimiento o destruir la infección por *Mycobacterium Intracellular Avium* (MAC)
ARNip	enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, Infecciones víricas (VIH, Hepatitis A, B o C, VSR), Cánceres; Degeneración macular
Prostaglandinas	Hipertensión
Ciclosporina	Rechazo de trasplantes; psoriasis, alopecias inflamatorias; Síndrome de Sjogren; Queratoconjuntivitis seca
Vasopresina	Enuresis nocturna; antidiurético
cromolino sódico;	Asma; alergias
Vancomicina	Tratar o prevenir las infecciones inducidas por antimicrobianos incluyendo, pero sin limitaciones, *Staphylococcus aureus Staph. epidermiditis* resistentes a meticilina
sales de galio (tales como nitrato de galio)	Osteoporosis; enfermedad de Paget; Inhibe los osteoclastos; estimula la actividad osteoblástica, la hipercalcemia, incluida la hipercalcemia relacionada con el cáncer, las neoplasias uretrales (del tracto urinario); antitumorales, cánceres, incluidos cánceres de vejiga y uretrales; linfoma; neoplasias malignas (incluyendo cáncer de vejiga); leucemia; tratamiento de metástasis óseas (y dolor asociado); mieloma múltiple, atenuar la respuesta inmune, incluyendo el rechazo de trasplantes alogénicos; alterar el metabolismo del hierro; estimular la migración celular; reparación de heridas; atenuar o tratar los procesos infecciosos de especies de micobacterias, incluyendo, pero no limitaciones, el complejo *mycobacterium tuberculosis* y *mycobacterium avium*
Desferrioxamina (DFO)	Sobrecarga de hierro
Hormona paratiroidea (PTH), incluidos sus fragmentos.	Osteoporosis; Enfermedades del hueso
Antimicrobianos	Infección que incluye, pero no se limita a, la infección bacteriana grampositiva
Vitaminas	Tratar y prevenir las deficiencias de vitaminas

(continuación)

Agente activo	Enfermedad y efecto fisiológico
Bisfosfonatos	Osteoporosis; enfermedad de Paget; tumores óseos y metástasis (y el dolor asociado); cáncer de mama; incluyendo como terapia adyuvante para el cáncer de mama en etapa temprana; tratamiento de metástasis óseas (y el dolor asociado), incluidas las metástasis óseas asociadas con el cáncer de mama, el cáncer de próstata y el cáncer de pulmón; Inhibe los osteoclastos; Estimula la actividad osteoblástica; tratar y/o prevenir la pérdida de densidad mineral ósea (DMO); mieloma múltiple; prevención de complicaciones óseas relacionadas con la osteólisis maligna; displasia fibrosa; osteogénesis imperfecta pediátrica; hipercalcemia, neoplasias uretrales (del tracto urinario); síndrome de distrofia simpática refleja, dolor de espalda agudo después de una fractura por aplastamiento vertebral, enfermedad inflamatoria articular crónica, enfermedad de los huesos renales, calcificaciones extraóseas, analgésicos, intoxicación por vitamina D, osificaciones periarticulares
BIBN4096BS -(1-piperidinacarboxamida. N-[2-[[5-amino-1-[[4-(4-piridinil)-1-piperazinil)carbonil]pentil]amino]-1-[(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)metil]-2-oxoetil]-4(1,4-dihidro-2-oxo-3(2H0-quinazolinil)-.[R-(R*,S*)]-)	antimigrañoso; antagonista del péptido relacionado con el gen de la calcitonina
Glucagón	mejorar el control glucémico (por ejemplo, tratar la hipoglucemia y controlar las reacciones hipoglucémicas), obesidad; un auxiliar diagnóstico en el examen radiográfico del estómago, el duodeno, el intestino delgado y el colon; tratar la intoxicación aguda con agentes cardiovasculares que incluyen, pero sin limitación, bloqueantes de los canales de calcio, beta bloqueantes
GLP-1, Exendina - 3, Exendina - 4, Obestatina	Diabetes; mejorar el control glucémico (por ejemplo, tratar la hipoglucemia y controlar las reacciones hipoglucémicas), obesidad
inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-4)	Diabetes; mejorar el control glucémico (por ejemplo, tratar la hipoglucemia), la obesidad
aciclovir	Se usa para tratar infecciones por herpes en la piel, los labios y los genitales; herpes zoster (culebrilla); y varicela
Inhibidores de entrada del VIH (por ejemplo, Fuzeon)	Inhibir la entrada del VIH en las células huésped
Sumatriptina, almotriptán, naratriptán, rizatriptán, frovatriptán y eletriptán (piperidiniloxi)fenilo, (piperidiniloxi)piridinilo, (piperidinilsulfanil)fenilo y (piperidinilsulfanil)piridinil	agonistas de la serotonina antimigrañosos

(continuación)

Agente activo	Enfermedad y efecto fisiológico
inhibidores de neuraminidasa: peramivir, zanamivir, oseltamivir, BCX-1898, BCX-1827, BCX-1989, BCX 1923, BCX 1827 y A315675; inhibidores de M2: amantadina, rimantadina; inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa inversa, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, Inhibidores de la proteasa, inhibidores de la fusión: tiovir, tiofosfonoformiato, foscarnet, enfuviritida, zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, emtricitabina, abacavir, azidotimidina, tenofovir disoproxilo, delavridina, efavirenz, nevirapina, ritonavir, nelfinavir mesilato, saquinvir mesilato, indinavir sulfato, amprenavir, lopinavir, lopinavir, fosamprenavir calcio, atazanavir sulfato	Antivíricos
Péptido YY (PYY) y péptidos similares a PYY (por ejemplo, PYY [3-36])	Obesidad, Diabetes, trastorno de la alimentación, Síndromes de resistencia a la insulina

Por ejemplo, una realización de la presente invención es un procedimiento para tratar a un paciente que padece o es susceptible de padecer diabetes administrando insulina y al menos uno de los compuestos de agente de administración de la presente invención.

Después de la administración, el agente activo presente en la composición o forma de unidad de dosificación llega a la circulación. La biodisponibilidad del agente se puede evaluar fácilmente midiendo una actividad farmacológica conocida en sangre, por ejemplo, un aumento en el tiempo de coagulación de la sangre causado por la heparina o una disminución en los niveles circulantes de calcio causada por la calcitonina. Como alternativa, los niveles circulantes del agente activo en sí pueden medirse directamente.

Una realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de insulina y una cantidad eficaz de al menos uno de los agentes de administración descritos en el presente documento. Por ejemplo, una realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente de 50 a 800 mg/kg (por ejemplo, 200 mg/kg) de insulina y aproximadamente de 0,1 a 2,0 mg/kg (por ejemplo, 0,5 mg/kg) de cualquiera de los compuestos de agente de administración de la presente invención.

Todavía otra realización es un procedimiento para tratar enfermedades caracterizadas por hiperglucemia, tales como diabetes, que comprende administrar una composición farmacéutica de la presente invención a un sujeto.

Una realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de heparina y una cantidad eficaz de al menos uno de los agentes de administración descritos en el presente documento. Por ejemplo, una realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente de 5 a 125 mg/kg (por ejemplo, 25 mg/kg u 80 mg/kg) de heparina y aproximadamente de 5 a 500 mg/kg (por ejemplo, 50 mg/kg o 200 mg/kg) de uno cualquiera de los compuestos de agente de administración de la presente invención.

Otra realización más es un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad caracterizada por trombos intravasculares administrando una cantidad eficaz de heparina y una cantidad eficaz de un agente de administración de la presente invención a un sujeto.

Todavía otra realización es un procedimiento para prevenir la trombosis venosa profunda (TVP) en individuos susceptibles mediante la administración de una cantidad eficaz de heparina y una cantidad eficaz de un compuesto de agente de administración de la presente invención a un sujeto.

Una realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de rhGH y una cantidad eficaz de al menos uno de los agentes de administración descritos en el presente documento. Por ejemplo, una realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente de 0,25 a 10 mg/kg (por ejemplo, 3 mg/kg) de rhGH y aproximadamente de 50 a 500 mg/kg (por ejemplo, 200 mg/kg) de cualquiera de los compuestos de agente de administración de la presente invención.

Todavía otra realización es un procedimiento para tratar o prevenir la baja estatura administrando una cantidad eficaz de rhGH y una cantidad eficaz de al menos un compuesto de agente de administración (fórmula I) de la presente invención a un sujeto.

Todavía otra realización es un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad que requiere la suplementación

de una hormona del crecimiento mediante la administración de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de agente de administración de la presente invención a un sujeto.

Una realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de LHRH y una cantidad eficaz de al menos uno de los agentes de administración descritos en el presente documento. Por ejemplo, una realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente de 0,1 a 10 mg/kg (por ejemplo, 1 mg/kg) de LHRH y aproximadamente 50 - 500 mg/kg (por ejemplo, 200 mg/kg) de cualquiera de los compuestos de agente de administración de la presente invención.

Todavía otra realización es un procedimiento para tratar o prevenir la infertilidad en varones o mujeres que requiere la suplementación de LHRH administrando una cantidad eficaz de LHRH y una cantidad eficaz de al menos un agente de administración de la presente invención a un sujeto.

Todavía otra realización es un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad que requiere la suplementación de LHRH administrando una cantidad eficaz de LHRH y una cantidad eficaz de al menos un agente de administración de la presente invención a un sujeto.

Una realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de acetato de caspofungina (por ejemplo, Cancidas®) y una cantidad eficaz de al menos uno de los agentes de administración descritos en el presente documento. Por ejemplo, una realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente de 5 a 125 mg/kg (por ejemplo, 25 mg/kg) de acetato de caspofungina y aproximadamente de 50 a 500 mg/kg (por ejemplo, 200 mg/kg) de cualquiera de los compuestos de agente de administración de la presente invención.

Todavía otra realización es un procedimiento para tratar o prevenir la candidiasis u otras infecciones fúngicas sistémicas o localizadas administrando una cantidad eficaz de acetato de caspofungina y una cantidad eficaz de un agente de administración de la presente invención al sujeto.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitación.

Ejemplo 1 -- Preparación de ácido 4-(4-metoxifenil)butanoico (compuesto 1)

Un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra agitadora magnética y una atmósfera inerte (gas nitrógeno) se cargó 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. El recipiente de reacción se enfrió 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 solución de color amarillo claro, que luego se convirtió en un color marrón rojizo oscuro. El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 36 horas. La reacción se enfrió de nuevo con un baño de hielo externo. La solución ácida se preparó vertiendo solución de cloruro de hidrógeno 1N en un vaso de precipitados de 100 ml lleno de hielo. Esta solución se añadió a la mezcla de reacción cuidadosamente, gota a gota al principio hasta que la reacción se hizo transparente con precipitado blanco. Después de ese punto, se añadió cuidadosamente una porción de 10 ml para analizar la reactividad y, a continuación, se añadió lo que quedaba de la mezcla de hielo/ácido. Se añadió una segunda mezcla de hielo/ácido de 100 ml, se retiró el baño de hielo externo y la emulsión transparente se agitó durante 2 horas. Se recogió un precipitado blanco de la emulsión mediante filtración por succión. Este sólido se disolvió en 300 ml de hidróxido de sodio 0,3 M, se lavó con 100 ml de acetato de etilo y se acidificó a ~ pH 1 con ácido clorhídrico 1M. El precipitado blanco que se recogió después de la filtración al vacío se lavó con 3 x 100 ml de agua desionizada, se secó y se reservó para usar en el siguiente procedimiento.

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron 4,77 g (86,1 mmol) de cinc cortado. A esto se añadió una solución de 0,22 g (0,81 mmol) de cloruro de mercurio (II) y 0,2 ml de ácido clorhídrico concentrado (37 %) en 4 ml de agua. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. El líquido se decantó e inmediatamente se reemplazó con una solución nueva de 10 ml de ácido clorhídrico concentrado (37 %) en 2 ml de agua. Se añadieron 3,00 g (14,4 mmol) de ácido 4- (4-metoxifenil)-4-oxobutírico a la mezcla de cinc, seguido de 10 ml adicionales de ácido clorhídrico concentrado (37 %) y 2 ml de agua. La reacción se calentó a reflujo durante tres horas, añadiéndose 0,4 ml adicionales de ácido clorhídrico concentrado (37 %) cada treinta minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dejó mezclar durante la noche. Se añadieron 10 ml de éter dietílico a la mezcla de reacción y se agitó durante treinta minutos. El líquido se decantó del sólido en un embudo de decantación de 125 ml y el residuo sólido se aclaró con 20 ml de éter, que también se decantó en el embudo de decantación. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces adicionales con 30 ml de éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido residual se disolvió en ~250 ml de solución de hidróxido sódico 0,3M y se lavó con 25 ml de acetato de etilo. La solución acuosa se acidificó con ~200 ml de solución de ácido clorhídrico 1N y se dejó reposar durante la noche. El producto (1,42 g, 51 %) se aisló en forma de un sólido de color blanco, p.f. 57-58° C. Análisis de combustión: Hallado: C 67,87, H 7,33 %; $C_{11}H_{14}O_3$ requiere C: 68,02, H: 7,27 % RMN de ^1H (d_6-DMSO): δ 12,0, s, 1H (COOH); δ 7,2 d, 2H (arilo H); δ 6,8, d, 2H, (arilo H); δ 3,7, s, 3H (OMe H); δ 2,5, t, 2H (CH_2 α a grupo arilo); δ 2,2, t, 2H (CH_2 α a COOH), δ 1,75, p, 2H (CH_2

central).

Ejemplo 2 -- Preparación de ácido 5-(2-metoxifenil)pentanoico (compuesto 2)

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con un termómetro y una barra de agitación magnética se cargó con 16,0 ml (18,1 g, 72,3 mmol) de 4-fosfocrotonato de trietilo y 20 ml de tetrahidrofurano (THF). La solución transparente se enfrió a -78 ºC en un baño de hielo seco/acetona y se trató con 72,0 ml (72,0 mmol) de solución de hexametilsilisaida de litio 1,0 M/THF, añadida lentamente durante 10 minutos. La solución roja se agitó a -78 ºC durante 1 hora. Un tercio de la solución aniónica se transfirió mediante una cánula a una solución de 3,28 g (24,1 mmol) de 2-anisaldehído y 15 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó a 45 ºC tras la adición y se agitó a 25 ºC durante 20 horas. Después de la dilución con 2:1 de éter metil-t-butílico (MTBE)/hexanos, la mezcla de reacción se lavó con agua (4 X 40 ml) y salmuera (1 X 40 ml), se secó sobre sulfato sódico, se decoloró con gel de sílice y se concentró. El 5-(2-metoxifenil)pentadienoato de etilo se usó como tal.

Se cargó un recipiente de reacción con agitación de Parr de 500 ml con el 5- (2-metoxifenil) pentadienoato de etilo aislado anteriormente y etanol. Esta mezcla se trató con 0.25 g de 10 % de paladio sobre carbón y se introdujo en una atmósfera de 45 psig de gas hidrógeno en un aparato agitador de Parr. Después de que ya no se absorbió hidrógeno, la mezcla de reacción se retiró del aparato agitador de Parr después de disipar el gas hidrógeno, se filtró a través de una almohadilla de Celite para eliminar el catalizador y se concentró para dar 5-(2-metoxifenil) pentanoato de etilo en bruto.

Un matraz Ehrlenmayer de 125 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 5- (2-metoxifenil)pentanoato de etilo aislado anteriormente y etanol. Esta solución se trató con hidróxido de sodio acuoso 2N y se calentó a reflujo. Después de 5 horas, la solución transparente se enfrió a 25 ºC, se lavó con MTBE y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso al 4 % para dar un sólido rojo anaranjado que se aisló por filtración para dar 3,44 g de ácido 5-(2-metoxifenil)pentanoico. RMN de 1H (d6-DMSO): δ 11,9, bs, 1H (COOH); δ 7,03, t, 1H, (arilH *para* a CH_2); δ 6,99, d, 1H (arilH *orto* a CH_2); δ 6,80, d, 1H, (arilH *orto* a OMe); δ 6,72, t, 1H (arilH *para* a OMe); δ 3,64, s, 3H (OCH_3); δ 2,41, t, 2H, (CH_2 α a arilo); δ 2,09 t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,38, m, 4H (CH_2 β a arilo y COOH). RMN de ^{13}C (d6-DMSO): 174,42, 157,00, 129,77, 129,49, 127,04, 120,15, 110,56, 55,17, 33,53, 29,18, 28,87, 24,30.

Ejemplo 3 -- Preparación de ácido 5-(3-fluorofenil)pentanoico (compuesto 3)

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con un termómetro y una barra de agitación magnética se cargó con 16,0 ml (18,1 g, 72,3 mmol) de 4-fosfocrotonato de trietilo y 20 ml de tetrahidrofurano (THF). La solución transparente se enfrió a -78 ºC en un baño de hielo seco/acetona y se trató con 72,0 ml (72,0 mmol) de solución de hexametilsilisaida de litio 1,0 M/THF, añadida lentamente durante 10 minutos. La solución roja se agitó a -78 ºC durante 1 hora. Un tercio de la solución aniónica s transfirió mediante una cánula a una solución de 3,28 g (24,1 mmol) de 3-fluorobenzaldehído y 15 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó a 45 ºC tras la adición y se agitó a 25 ºC durante 20 horas. Después de la dilución con 2:1 de éter metil-t-butílico (MTBE)/hexanos, la mezcla de reacción se lavó con agua (4 X 40 ml) y salmuera (1 X 40 ml), se secó sobre sulfato sódico, se decoloró con gel de sílice y se concentró. El 5-(3-fluorofenil)pentadienoato de etilo se usó como tal.

Un recipiente de reacción con agitación de Parr de 500 ml se cargó con el 5-(3-fluorofenil)pentadienoato de etilo aislado anteriormente y etanol. Esta mezcla se trató con 0.25 g de 10 % de paladio sobre carbón y se introdujo en una atmósfera de 45 psig de gas hidrógeno en un aparato agitador de Parr. Después de que ya no se absorbió hidrógeno, la mezcla de reacción se retiró del aparato agitador de Parr después de disipar el gas hidrógeno, se filtró a través de una almohadilla de Celite para eliminar el catalizador y se concentró para dar 5-(3-fluorofenil) pentanoato de etilo en bruto.

Un matraz Ehrlenmayer de 125 ml equipado con una barra agitadora magnética se cargó con el 5- (3-fluorofenil)pentanoato de etilo aislado anteriormente y etanol. Esta solución se trató con hidróxido de sodio acuoso 2N y se calentó a reflujo. Después de 5 horas, la solución transparente se enfrió a 25 ºC, se lavó con MTBE y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso al 4 % para dar un sólido rojo anaranjado que se aisló por filtración para dar 3,44 g de ácido 5-(3-fluorofenil)pentanoico.
RMN de 1H (d6-DMSO): δ 12,0, bs, 1H (COOH); δ 7,29, c, 1H, (arilH *meta* a F); δ 7,0, m, 3H (otros arilH); δ 2,57, t, 2H, (CH_2 α a arilo); δ 2,22, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,5, m, 4H (CH_2 β a arilo y COOH). RMN de ^{13}C (d6-DMSO): 174,35, 162,2 (d), 145,0, 130,0, 124,36, 114.8, 112.4, 34,37, 33,40, 30,02, 23,98.

Ejemplo 4 -- Preparación de ácido 5-(3-metoxifenil)pentanoico (compuesto 4)

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con un termómetro y una barra de agitación magnética se cargó con 16,0 ml (18,1 g, 72,3 mmol) de 4-fosfocrotonato de trietilo y 20 ml de tetrahidrofurano (THF). La solución transparente se enfrió a -78 ºC en un baño de hielo seco/acetona y se trató con 72,0 ml (72,0 mmol) de solución de hexametilsilisaida de litio 1,0 M/THF, añadida lentamente durante 10 minutos. La solución roja se agitó a -78 ºC durante 1 hora. Un tercio de la solución aniónica se transfirió mediante una cánula a una solución de 3,28 g (24,1 mmol) de 3-anisaldehído y 15 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó a 45 ºC tras la adición y se agitó a 25 ºC durante 20 horas. Después de la dilución con 2:1 de éter metil-t-butílico (MTBE)/hexanos, la mezcla de

reacción se lavó con agua (4 X 40 ml) y salmuera (1 X 40 ml), se secó sobre sulfato sódico, se decoloró con gel de sílice y se concentró. El 5-(3-metoxifenil)pentadienoato de etilo se usó como tal.

Se cargó un recipiente de reacción con agitación de Parr de 500 ml con el 5- (3-metoxifenil) pentadienoato de etilo aislado anteriormente y etanol. Esta mezcla se trató con 0.25 g de 10 % de paladio sobre carbón y se introdujo en una atmósfera de 45 psig de gas hidrógeno en un aparato agitador de Parr. Después de que ya no se absorbió hidrógeno, la mezcla de reacción se retiró del aparato agitador de Parr después de disipar el gas hidrógeno, se filtró a través de una almohadilla de Celite para eliminar el catalizador y se concentró para dar 5-(3-metoxifenil) pentanoato de etilo en bruto.

Un matraz Ehrlenmayer de 125 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 5- (3-metoxifenil)pentanoato de etilo aislado anteriormente y etanol. Esta solución se trató con hidróxido de sodio acuoso 2N y se calentó a reflujo. Después de 5 horas, la solución transparente se enfrió a 25 ºC, se lavó con MTBE y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso al 4 % para dar un sólido rojo anaranjado que se aisló por filtración para dar 3,44 g de ácido 5-(3-metoxifenil)pentanoico.
RMN de 1H (d6-DMSO): δ 11,9, bs, 1H (COOH); δ 7,07, t, 1H, (arilH *meta* a OMe); δ 6,64, m, 3H (arilH); δ 3,63, s, 3H (OCH_3); δ 2,44, t, 2H, (CH_2 α a arilo); δ 2,11, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,4, m, 4H (CH_2 β a arilo y COOH). RMN de ^{13}C (d6-DMSO): 174,39, 159,23, 143,58, 129,18, 120,50, 113,89, 111,05, 54,83, 34,81, 33,46, 24,08.

Ejemplo 5 -- Preparación de ácido 6-(3-fluorofenil) hexanoico (compuesto 5)

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con un termómetro y una barra de agitación magnética se cargó con 6,02 g (13,6 mmol) de bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio y 40 ml de tetrahidrofurano (THF). La suspensión se enfrió a -40 ° C en un baño de hielo seco/acetona y se trató con 28,5 ml (28,5 mmol) de solución de hexametilsilisaida de litio 1,0 M/THF. La solución naranja se dejó calentar a 25 °C. La mezcla de reacción se enfrió a -20 ºC y se trató con 1,40 ml (1,65 g, 13,3 mmol) de 3-fluorobenzaldehído y luego se dejó calentar a 25 ºC. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se diluyó con éter metil-t-butílico (MTBE) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron. La fase acuosa se acidificó con 4 % de ácido clorhídrico acuoso a pH 2 y se extrajo con MTBE (1 X 40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (1 X 30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El ácido 6-(3-fluorofenil)hex-5-enoico se usó como tal. Un recipiente de reacción con agitación de Parr de 500 ml se cargó con ácido 6-(3-fluorofenil)hex-5-enoico de etilo aislado anteriormente, 10 ml de acetato de etilo y 30 ml de etanol. Esta mezcla se trató con 0.24 g de 10 % de paladio sobre carbón y se introdujo en una atmósfera de 58 psig de gas hidrógeno en un aparato agitador de Parr. Después de que ya no se absorbió hidrógeno, la mezcla de reacción se retiró del aparato agitador de Parr después de disipar el gas hidrógeno, se filtró a través de una almohadilla de Celite para eliminar el catalizador y se concentró para dar ácido 6- (3-fluorofenil)hexanoico crudo contaminado con subproducto de óxido de trifenilfosfina. El producto se recogió en MTBE y se purificó por extracción en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 x 30 ml), acidificación con ácido clorhídrico acuoso al 4 % a pH 2 y extracción de nuevo en MTBE. El óxido de fosfina residual se eliminó añadiendo 1 parte de hexanos a 2 partes de MTBE y pasando a través de un tapón de gel de sílice. El producto se obtuvo después de concentrar a 1,37 g de ácido 6-(3-fluorofenil)hexanoico como un líquido transparente. RMN de 1H (d6-DMSO): δ 11,9, bs, 1H (COOH); δ 7,19, c, 1H, (arilH *meta* a F); δ 6,9, m, 3H (otros arilH); δ 2,47, t, 2H, (CH_2 α a arilo); δ 2,08, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,44, m, 4H (CH_2 β a arilo y COOH); δ 1,17, p, 2H (CH_2 en medio de la cadena). RMN de ^{13}C (d6-DMSO): 174,42, 162,2 (d), 145,2, 130,0, 124,35, 114,9, 112,23, 34,61, 33,56, 30,33, 28,09, 24,25.

Ejemplo 6 -- Preparación de ácido 3-(4-t-butilfenil)propanoico (compuesto 6)

Un matraz Ehrlenmayer de 125 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 7,76 g (47,8 mmol) de 4-t-butilbenzaldehído, 5,28 g (50,7 mmol) de ácido malónico y 2,2 ml (2,2 g, 27,2 mmol) de piridina. La suspensión se calentó a 80 °C, a cuya temperatura se formó una solución de color amarillo transparente. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C. El sólido resultante se aisló por filtración, aclarando con agua (2 X 30 ml) y 2:1 de éter metil-t-butílico (MTBE)/hexanos (2 X 30 ml). Se aisló un total de 3,1 g de ácido 4-t-butilcinámico.

Un recipiente de reacción de agitación de Parr de 500 ml se cargó con 3,10 g (15,2 mmol) de ácido 4-t-butilcinámico, 20 ml de acetato de etilo y 10 ml de etanol. Esta mezcla se trató con 0.15 g de 10 % de paladio sobre carbón y se introdujo en una atmósfera de 51 psig de gas hidrógeno en un aparato agitador de Parr. Se absorbió un total de 14 psig de hidrógeno en 16 horas. La mezcla de reacción se retiró del aparato agitador de Parr después de disipar el gas hidrógeno, se filtró a través de una almohadilla de Celite para eliminar el catalizador y se concentró para dar un sólido blanco, ácido 3-(4-t-butilfenil)propanoico (3,07 g). RMN de 1H (d6-DMSO): δ 12,2, bs, 1H (COOH); δ 7,16, d, 2H, (arilo H); δ 7,01, d, 2H (arilH); δ 2,65, t, 2H, (CH_2 α a arilo); δ 2,38, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,13, s, 9H (t-Bu). RMN de ^{13}C (d6-DMSO): 174, 148, 137, 127.8, 125.9, 35, 33, 31,2, 29,5.

Ejemplo 7 -- Preparación de ácido 3-(4-n-butilfenil)propanoico (compuesto 7)

Un matraz Ehrlenmayer de 125 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 7,76 g (47,8 mmol) de 4-t-butilbenzaldehído, 5,28 g (50,7 mmol) de ácido malónico y 2,2 ml (2,2 g, 27,2 mmol) de piridina. La

suspensión se calentó a 80 °C, a cuya temperatura se formó una solución de color amarillo transparente. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C. El sólido resultante se aisló por filtración, aclarando con agua (2 X 30 ml) y 2:1 de éter metil-t-butílico (MTBE)/hexanos (2 X 30 ml). Se aisló un total de 3,1 g de ácido 4-n-butilcinámico.

Un recipiente de reacción de agitación de Parr de 500 ml se cargó con 3,10 g (15,2 mmol) de ácido 4-t-butilcinámico, 20 ml de acetato de etilo y 10 ml de etanol. Esta mezcla se trató con 0.15 g de 10 % de paladio sobre carbón y se introdujo en una atmósfera de 51 psig de gas hidrógeno en un aparato agitador de Parr. Se absorbió un total de 14 psig de hidrógeno en 16 horas. La mezcla de reacción se retiró del aparato agitador de Parr después de disipar el gas hidrógeno, se filtró a través de una almohadilla de Celite para eliminar el catalizador y se concentró para dar un sólido blanco, ácido 3-(4-n-butilfenil)propanoico (3,07 g). RMN de 1H (d6-DMSO): δ 12,0, bs, 1H (COOH); δ 7,00, d, 2H, (arilo H); δ 6,96, d, 2H (arilH); δ 2,65, t, 2H, (CH_2 β a COOH); δ 2,39, m, 4H (CH_2 α a COOH y CH_2 α a arilo); δ 1,38, p, 2H (CH_2 β a arilo); δ 1,16, hex, 2H (CH_2 γ a arilo); δ 0,77, t, 3H (CH_3). RMN de ^{13}C (d6-DMSO): 173,79, 139,8, 137,98, 128,15, 128,03, 35,30, 34,40, 33,18, 29,94, 21,72, 13,74.

Ejemplo 8 - Preparación de ácido 3- (4-n-propilfenil) propanoico (compuesto 8)

Un matraz Ehrlenmayer de 125 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 7,76 g (47,8 mmol) de 4-t-butilbenzaldehído, 5,28 g (50,7 mmol) de ácido malónico y 2,2 ml (2,2 g, 27,2 mmol) de piridina. La suspensión se calentó a 80 °C, a cuya temperatura se formó una solución de color amarillo transparente. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C. El sólido resultante se aisló por filtración, aclarando con agua (2 X 30 ml) y 2:1 de éter metil-t-butílico (MTBE)/hexanos (2 X 30 ml). Se aisló un total de 3,1 g de ácido 4-n-propilcinámico.

Un recipiente de reacción de agitación de Parr de 500 ml se cargó con 3,10 g (15,2 mmol) de ácido 4-t-butilcinámico, 20 ml de acetato de etilo y 10 ml de etanol. Esta mezcla se trató con 0.15 g de 10 % de paladio sobre carbón y se introdujo en una atmósfera de 51 psig de gas hidrógeno en un aparato agitador de Parr. Se absorbió un total de 14 psig de hidrógeno en 16 horas. La mezcla de reacción se retiró del aparato agitador de Parr después de disipar el gas hidrógeno, se filtró a través de una almohadilla de Celite para eliminar el catalizador y se concentró para dar un sólido blanco, ácido 3-(4-n-propilfenil)propanoico (3,07 g). RMN de 1H (d6-DMSO): δ 12,1, bs, 1H (COOH); δ 7,09, d, 2H, (arilo H); δ 7,05, d, 2H (arilH); δ 2,75, t, 2H, (CH_2 β a COOH); δ 2,47, m, 4H (CH_2 α a COOH y CH_2 α a arilo); δ 1,52, hex, 2H (CH_2 β a arilo); δ 0,85, t, 3H (CH_3). RMN de ^{13}C (d6-DMSO): 173,76, 139,64, 138,01, 128,20, 128,02, 36,86, 35,28, 29,93, 24,11, 13,63.

Ejemplo 9 - Preparación de ácido 3- (4-n-propoxifenil)propanoico (compuesto 9)

Un matraz Ehrlenmayer de 125 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 7,76 g (47,8 mmol) de 4-t-butilbenzaldehído, 5,28 g (50,7 mmol) de ácido malónico y 2,2 ml (2,2 g, 27,2 mmol) de piridina. La suspensión se calentó a 80 °C, a cuya temperatura se formó una solución de color amarillo transparente. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C. El sólido resultante se aisló por filtración, aclarando con agua (2 X 30 ml) y 2:1 de éter metil-t-butílico (MTBE)/hexanos (2 X 30 ml). Se aisló un total de 3,1 g de ácido 4-n-propoxicinámico.

Un recipiente de reacción de agitación de Parr de 500 ml se cargó con 3,10 g (15,2 mmol) de ácido 4-t-butilcinámico, 20 ml de acetato de etilo y 10 ml de etanol. Esta mezcla se trató con 0.15 g de 10 % de paladio sobre carbón y se introdujo en una atmósfera de 51 psig de gas hidrógeno en un aparato agitador de Parr. Se absorbió un total de 14 psig de hidrógeno en 16 horas. La mezcla de reacción se retiró del aparato agitador de Parr después de disipar el gas hidrógeno, se filtró a través de una almohadilla de Celite para eliminar el catalizador y se concentró para dar un sólido blanco, ácido 3-(4-n-propoxifenil)propanoico (3,07 g). RMN de 1H (d6-DMSO): δ 12,0, bs, 1H (COOH); δ 7,00, d, 2H, (arilH *meta* a O); δ 6,70, d, 2H (arilH *orto* a O); δ 3,76, t, 2H, (OCH_2); δ 2,63, t, 2H, (CH_2 α a arilo); δ 2,37, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,59, hex, 2H (CH_2 β a O); δ 0,85, t, 3H (CH_3). RMN de ^{13}C (d6-DMSO): 173,76, 156,97, 132,59, 129,13, 114,22, 68,81,35,55, 29,48, 22,05, 10,38.

Ejemplo 10 - Preparación de ácido 3- (4-isopropoxifenil) propanoico (compuesto 10)

Un matraz Ehrlenmayer de 125 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 7,76 g (47,8 mmol) de 4-isopropoxibenzaldehído, 5,28 g (50,7 mmol) de ácido malónico y 2,2 ml (2,2 g, 27,2 mmol) de piridina. La suspensión se calentó a 80 °C, a cuya temperatura se formó una solución de color amarillo transparente. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C. El sólido resultante se aisló por filtración, aclarando con agua (2 X 30 ml) y 2:1 de éter metil-t-butílico (MTBE)/hexanos (2 X 30 ml). Se aisló un total de 3,1 g de ácido 4-isopropoxicinámico.

Un recipiente de reacción de agitación de Parr de 500 ml se cargó con 3,10 g (15,2 mmol) de ácido 4-t-butilcinámico, 20 ml de acetato de etilo y 10 ml de etanol. Esta mezcla se trató con 0.15 g de 10 % de paladio sobre carbón y se introdujo en una atmósfera de 51 psig de gas hidrógeno en un aparato agitador de Parr. Se absorbió un total de 14 psig de hidrógeno en 16 horas. La mezcla de reacción se retiró del aparato agitador de Parr después de disipar el gas hidrógeno, se filtró a través de una almohadilla de Celite para eliminar el catalizador y se concentró para dar un sólido blanco, ácido 3-(4-4-isopropoxifenil)propanoico (3,07 g). RMN de 1H (d6-DMSO): δ 12,0, bs, 1H (COOH); δ

7,00, d, 2H, (arilH *meta* a O); δ 6,70, d, 2H (arilH *orto* a O); δ 4,43, hept, 1H, (OCH); δ 2,63, t, 2H, (CH_2 α a arilo); δ 2,38, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,13, d, 6H (CH_3). RMN de ^{13}C (d6-DMSO): 173,78, 155,69, 132,50, 129.18, 115.44, 68,98, 35,50, 29,47, 21,85.

Ejemplo 11 - Preparación de ácido 3- (4-n-butoxifenil) propanoico (compuesto 11)

Un matraz Ehrlenmayer de 125 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 7,76 g (47,8 mmol) de 4-n-butoxibenzaldehído, 5,28 g (50,7 mmol) de ácido malónico y 2,2 ml (2,2 g, 27,2 mmol) de piridina. La suspensión se calentó a 80 °C, a cuya temperatura se formó una solución de color amarillo transparente. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C. El sólido resultante se aisló por filtración, aclarando con agua (2 X 30 ml) y 2:1 de éter metil-t-butílico (MTBE)/hexanos (2 X 30 ml). Se aisló un total de 3,1 g de ácido 4-n-butoxicinámico.

Un recipiente de reacción de agitación de Parr de 500 ml se cargó con 3,10 g (15,2 mmol) de ácido 4-n-butoxicinámico, 20 ml de acetato de etilo y 10 ml de etanol. Esta mezcla se trató con 0.15 g de 10 % de paladio sobre carbón y se introdujo en una atmósfera de 51 psig de gas hidrógeno en un aparato agitador de Parr. Se absorbió un total de 14 psig de hidrógeno en 16 horas. La mezcla de reacción se retiró del aparato agitador de Parr después de disipar el gas hidrógeno, se filtró a través de una almohadilla de Celite para eliminar el catalizador y se concentró para dar un sólido blanco, ácido 3-(4-n-butixifenil)propanoico (3,07 g). RMN de 1H (d6-DMSO): δ 12,0, bs, 1H (COOH); δ 7,00, d, 2H, (arilH *meta* a O); δ 6,70, d, 2H (arilH *orto* a O); δ 3,79, t, 2H, (OCH_2); δ 2,62, t, 2H, (CH_2 α a arilo); δ 2,35, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,55, p, 2H (CH_2 β a O); δ 1,30, hex, 2H (CH_2 β a COOH); δ 0,80, t, 3H (CH_3). RMN de ^{13}C (d6-DMSO): 173,77, 156,98, 132,58, 129,12, 114,21, 66,98, 35,56, 30,77, 29,48, 18,73, 13,67.

Ejemplo 12 - Preparación de ácido 3- (3-fenoxifenil) propanoico (compuesto 12)

Un matraz Ehrlenmayer de 125 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 7,76 g (47,8 mmol) de 3-fenoxibenzaldehído, 5,28 g (50,7 mmol) de ácido malónico y 2,2 ml (2,2 g, 27,2 mmol) de piridina. La suspensión se calentó a 80 °C, a cuya temperatura se formó una solución de color amarillo transparente. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C. El sólido resultante se aisló por filtración, aclarando con agua (2 X 30 ml) y 2:1 de éter metil-t-butílico (MTBE)/hexanos (2 X 30 ml). Se aisló un total de 3,1 g de ácido 3-fenoxicinámico.

Un recipiente de reacción de agitación de Parr de 500 ml se cargó con 3,10 g (15,2 mmol) de ácido 3-n-fenoxicinámico, 20 ml de acetato de etilo y 10 ml de etanol. Esta mezcla se trató con 0.15 g de 10 % de paladio sobre carbón y se introdujo en una atmósfera de 51 psig de gas hidrógeno en un aparato agitador de Parr. Se absorbió un total de 14 psig de hidrógeno en 16 horas. La mezcla de reacción se retiró del aparato agitador de Parr después de disipar el gas hidrógeno, se filtró a través de una almohadilla de Celite para eliminar el catalizador y se concentró para dar un sólido blanco, ácido 3-(3-fenoxifenil)propanoico (3,07 g). RMN de 1H (d6-DMSO): δ 12,1, bs, 1H (COOH); δ 7,37, t, 2H, (arilH *meta* a O sobre fenilo no sustituido); δ 7,27, t, 1H, (arilH *meta* a O sobre fenilo sustituido); δ 7,12, t, 1H, (arilH *para* a O sobre fenilo no sustituido); δ 6,99, m, 3H (arilH); δ 6,89, s, 1H (arilH *orto* a O y CH_2); δ 6,79, dd, 1H (arilH *orto* a O sobre fenilo sustituido); δ 2,79, t, 2H, (CH_2 α a arilo); δ 2,51, t, 2H (CH_2 α a COOH). RMN de ^{13}C (d6-DMSO): 173,62, 156,65, 156,49, 143,22, 129,97, 129,80, 123,41, 123,27, 118,61, 118,44, 116,13, 34,98, 30,10.

Ejemplo 13 - Preparación de ácido 3- (3-etoxifenil) propanoico (compuesto 13)

Un tubo de mini bloque de 75 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 6,16 g (50,4 mmol) de 3-hidroxibenzaldehído, 4.40 ml (8.58 g, 55.0 mmol) de yoduro de etilo, 30 ml de dimetilformamida y 6,05 g (57,1 mmol) de carbonato sódico. La suspensión se calentó a 50 °C.

Después de 40 horas, la reacción se completó solo en un 50 %, por lo que se añadieron otros 3 ml (5,85 g, 37,4 mmol) de yoduro de etilo. Después de 60 horas más, se añadieron otros 3 ml (5,85 g, 37,4 mmol) de yoduro de etilo y 3 g (28,5 mmol) de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC y se diluyó con éter metil-t-butílico (MTBE) y agua. La capa orgánica se separó por decantación. La fase acuosa se aclaró con MTBE, decantando de nuevo la capa orgánica. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico acuoso 2N (3 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 3-etoxibenzaldehído, que se usó como (siguiendo el procedimiento anterior para ácido 3-(4-t-butilfenil)propanoico (Ejemplo 6) para preparar ácido 3-(3-etoxifenil)propanoico (1,31 g) como un sólido blanquecino. RMN de 1H (d6-DMSO): δ 12,0, bs, 1H (COOH); δ 7,04, t, 1H, (arilH *meta* a OEt); δ 6,6, m, 3H (otros arilH); δ 3,85, c, 2H, (OCH_2); 2,65, t, 2H, (CH_2 α a arilo); δ 2,39, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,18, t, 3H (CH_3). RMN de ^{13}C (d6-DMSO): 173,73, 158,49, 142,41, 129,25, 120,30, 114,40, 111,79, 62,72, 35,12, 30,35, 14,66.

Ejemplo 14 - Preparación de ácido 3- (3-isopropoxifenil) propanoico (compuesto 14)

Un tubo de mini bloque de 75 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 6,16 g (50,4 mmol) de 3-hidroxibenzaldehído, 4,40 ml (8,58 g, 55,0 mmol) de yoduro de isopropilo, 30 ml de dimetilformamida y 6,05 g (57,1 mmol) de carbonato sódico. La suspensión se calentó a 50 °C.

Después de 40 horas, la reacción se completó solo en un 50 %, por lo que se añadieron otros 3 ml (5,85 g, 37,4 mmol) de yoduro de isopropilo. Después de 60 horas más, se añadieron otros 3 ml (5,85 g, 37,4 mmol) de yoduro de isopropilo y 3 g (28,5 mmol) de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC y se diluyó con éter metil-t-butílico (MTBE) y agua. La capa orgánica se separó por decantación. La fase acuosa se aclaró con MTBE, decantando de nuevo la capa orgánica. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico acuoso 2N (3 X 30 ml) y salmuera (1 X 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 3-isopropoxibenzaldehído, que se usó como (siguiendo el procedimiento anterior para ácido 3-(4-t-butilfenil)propanoico (Ejemplo 6) para preparar ácido 3-(3-isopropoxifenil)propanoico (1,31 g) como un sólido blanquecino. RMN de 1H (d6-DMSO): δ 12,0, bs, 1H (COOH); δ 7,03, t, 1H, (arilH *meta* a O-i-Pr); δ 6,6, m, 3H (otros arilH); δ 4,45, hept, 1H, (OCH); 2,65, t, 2H, (CH_2 α a arilo); δ 2,38, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,12, d, 6H (CH_3). RMN de ^{13}C (d6-DMSO): 173,70, 157,40, 142,46, 129,26, 120,17, 115,54, 112,93, 68,77, 35,09, 30,31, 21,84.

Ejemplo 15 - Preparación de ácido 3- (3-n-butoxifenil) propanoico (compuesto 15)

Un tubo de mini bloque de 75 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 6,16 g (50,4 mmol) de 3-hidroxibenzaldehído, 4,40 ml (8,58 g, 55,0 mmol) de yoduro de n-butilo, 30 ml de dimetilformamida y 6,05 g (57,1 mmol) de carbonato sódico. La suspensión se calentó a 50 °C.

Después de 40 horas, la reacción se completó solo en un 50 %, por lo que se añadieron otros 3 ml (5,85 g, 37,4 mmol) de yoduro de n-butilo. Después de 60 horas más, se añadieron otros 3 ml (5,85 g, 37,4 mmol) de yoduro de n-butilo y 3 g (28,5 mmol) de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC y se diluyó con éter metil-t-butílico (MTBE) y agua. La capa orgánica se separó por decantación. La fase acuosa se aclaró con MTBE, decantando de nuevo la capa orgánica. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido de sodio acuoso 2N (3 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar 3-n-butoxibenzaldehído que se usó como (siguiendo el procedimiento anterior para ácido 3-(4-t-butilfenil)propanoico (ejemplo 6) para preparar ácido 3-(3-n-butoxifenil)propanoico (1,31 g) como un sólido blanquecino. RMN de 1H (d6-DMSO): δ 12,0, bs, 1H (COOH); δ 7,04, t, 1H, (arilH *meta* a O-i-Pr); δ 6,6, m, 3H (otros arilH); δ 3,82, t, 2H, (OCH_2); 2,65, t, 2H, (CH_2 α a arilo); δ 2,38, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,56, p, 2H (CH_2 β a O); δ 1,30, hex, 2H (CH_2 β a COOH); δ 0,81, t, 3H (CH_3). RMN de ^{13}C (d6-DMSO): 173,75, 158,69, 142,44, 129,23, 120,28, 114,40, 111,84, 66,87, 35,15, 30,78, 30,36, 18,74, 13,68.

Ejemplo 16 - Preparación de ácido 3- (3-n-propoxifenil)propanoico (compuesto 16)

Un tubo de mini bloque de 75 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 6,16 g (50,4 mmol) de 3-hidroxibenzaldehído, 4,40 ml (8,58 g, 55,0 mmol) de yoduro de n-propilo, 30 ml de dimetilformamida y 6,05 g (57,1 mmol) de carbonato sódico. La suspensión se calentó a 50 °C.

Después de 40 horas, la reacción se completó solo en un 50 %, por lo que se añadieron otros 3 ml (5,85 g, 37,4 mmol) de yoduro de n-propilo. Después de 60 horas más, se añadieron otros 3 ml (5,85 g, 37,4 mmol) de yoduro de n-propilo y 3 g (28,5 mmol) de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC y se diluyó con éter metil-t-butílico (MTBE) y agua. La capa orgánica se separó por decantación. La fase acuosa se aclaró con MTBE, decantando de nuevo la capa orgánica. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico acuoso 2N (3 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 3- n-propilbenzaldehído, que se usó como (siguiendo el procedimiento anterior para ácido 3-(4-t-butilfenil)propanoico (Ejemplo 6) para preparar ácido 3-(3-n-propilfenil)propanoico (1,31 g) como un sólido blanquecino. RMN de 1H (d6-DMSO): δ 12,0, bs, 1H (COOH); δ 7,04, t, 1H, (arilH *meta* a O-i-Pr); δ 6,6, m, 3H (otros arilH); δ 3,77, t, 2H, (OCH_2); 2,66, t, 2H, (CH_2 α a arilo); δ 2,39, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,59, hex, 2H (CH_2 β a O); δ 0,85, t, 3H (CH_3). RMN de ^{13}C (d6-DMSO): 173,74, 158,67, 142,42, 129,25, 120,29, 114,42, 111,85, 68,68, 35,12, 30,34, 22,05, 10,40.

Ejemplo 17 - Preparación de ácido 3- (3-isobutoxifenil)propanoico (compuesto 17)

Un tubo de mini bloque de 75 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 6,16 g (50,4 mmol) de 3-hidroxibenzaldehído, 4,40 ml (8,58 g, 55,0 mmol) de yoduro de isobutilo, 30 ml de dimetilformamida y 6,05 g (57,1 mmol) de carbonato sódico. La suspensión se calentó a 50 °C.

Después de 40 horas, la reacción se completó solo en un 50 %, por lo que se añadieron otros 3 ml (5,85 g, 37,4 mmol) de yoduro de isobutilo. Después de 60 horas más, se añadieron otros 3 ml (5,85 g, 37,4 mmol) de yoduro de isobutilo y 3 g (28,5 mmol) de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC y se diluyó con éter metil-t-butílico (MTBE) y agua. La capa orgánica se separó por decantación. La fase acuosa se aclaró con MTBE, decantando de nuevo la capa orgánica. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico acuoso 2N (3 X 30 ml) y salmuera (1 X 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 3-isopropoxibenzaldehído, que se usó como (siguiendo el procedimiento anterior para ácido 3-(4-t-butilfenil)propanoico (Ejemplo 6) para preparar ácido 3-(3-isopropoxifenil)propanoico (1,31 g) como un sólido blanquecino. RMN de 1H (d6-DMSO): δ 12,0, bs, 1H (COOH); δ 7,03, t, 1H, (arilH *meta* a O-i-Pr); δ 6,6, m, 3H (otros arilH); δ 3,59, d, 2H, (OCH_2); 2,65, t, 2H, (CH_2 α a arilo); δ 2,38, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,86, n, 1H, (CH); δ 0,84, d, 6H (CH_3). RMN de ^{13}C (d6-DMSO): 173,74, 158,78, 142,43, 129,24, 120,31, 114,42, 111,92, 73,53, 35,13, 30,35, 27,71, 19,06.

Ejemplo 18 - Preparación de ácido 3- (4-isobutoxifenil)propanoico (compuesto 18)

Un tubo de mini bloque de 75 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 6,16 g (50,4 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído, 4,40 ml (8,58 g, 55,0 mmol) de yoduro de isobutilo, 30 ml de dimetilformamida y 6,05 g (57,1 mmol) de carbonato sódico. La suspensión se calentó a 50 °C.

Después de 40 horas, la reacción se completó solo en un 50 %, por lo que se añadieron otros 3 ml (5,85 g, 37,4 mmol) de yoduro de isobutilo. Después de 60 horas más, se añadieron otros 3 ml (5,85 g, 37,4 mmol) de yoduro de isobutilo y 3 g (28,5 mmol) de carbonato de sodio. La mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC y se diluyó con éter metil-t-butílico (MTBE) y agua. La capa orgánica se separó por decantación. La fase acuosa se aclaró con MTBE, decantando de nuevo la capa orgánica. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico acuoso 2N (3 X 30 ml) y salmuera (1 X 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 4-isopropoxibenzaldehído, que se usó como (siguiendo el procedimiento anterior para ácido 3-(4-t-butilfenil)propanoico (Ejemplo 6) para preparar ácido 3-(4-isopropoxifenil)propanoico (1,31 g) como un sólido blanquecino. RMN de 1H (d6-DMSO): δ 12,0, bs, 1H (COOH); δ 7,00, d, 2H, (arilH *meta* a O); δ 6,70, d, 2H (arilH *orto* a O); δ 3,60, d, 2H, (OCH_2); 2,65, t, 2H, (CH_2 α a arilo); δ 2,38, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,89, n, 1H, (CH); δ 0,87, d, 6H (CH_3). RMN de ^{13}C (d6-DMSO): 173,76, 157,06, 132,61, 129,12, 114,26, 73,67, 35,56, 29,47, 27,68, 19,04.

Ejemplo 19 - Preparación de ácido 4-(4-etilfenil) butanoico (compuesto 19)

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con un termómetro y una barra de agitación magnética se cargó con 4,01 g (61,3 mmol) de polvo de cinc y 35 ml de dimetilformamida (DMF) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se trató con 0,56 g (2,2 mmol) de yodo. El rojo desapareció en 90 segundos. La mezcla de reacción se trató con 6,00 ml (8,18 g, 42,0 mmol) de 4-bromobutirato de etilo y se calentó a 80 ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 30 ºC y se trató con 4,98 g (21,5 mmol) de 4-yodoetilbenceno y 0,48 g (0,9 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)níquel (II). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 80 horas. La mezcla de reacción enfriada se trató con ácido clorhídrico acuoso al 4 % para extinguir el exceso de cinc. La mezcla se extrajo con éter metil-t-butílico (MTBE) (1 X 60 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (1 X 30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El 4-(4-etilfenil)butirato de etilo en bruto se recogió en etanol, se trató con 20 ml de hidróxido de sodio acuoso 2N y se calentó a reflujo. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC y se lavó con MTBE (2 X 30 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso al 4 %. Se aisló un sólido por filtración para dar 1,99 g de ácido 4-(4-etilfenil)butanoico. RMN de 1H (d6-DMSO): δ 11,9, bs, 1H (COOH); δ 6,98, d, 2H, (arilo H); δ 6,95, d, 2H (arilH); δ 2,41, m, 4H, (CH_2's α a arilo); δ 2,07, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,64, m, 2H (CH_2 β a arilo y COOH); δ 1,03, t, 3H (CH_3). RMN de ^{13}C (d6-DMSO): 174,23, 141,08, 138,67, 128,20, 127,65, 33,97, 33,03, 27,73, 26,35, 15,65.

Ejemplo 20 - Preparación de ácido 4- (4-isopropilfenil)butanoico (compuesto 20)

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con un termómetro y una barra de agitación magnética se cargó con 4,01 g (61,3 mmol) de polvo de cinc y 35 ml de dimetilformamida (DMF) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se trató con 0,56 g (2,2 mmol) de yodo. El rojo desapareció en 90 segundos. La mezcla de reacción se trató con 6,00 ml (8,18 g, 42,0 mmol) de 4-bromobutirato de etilo y se calentó a 80 ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 30 ºC y se trató con 4,98 g (21,5 mmol) de 4-yodoisopropilbenceno y 0,48 g (0,9 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)níquel (II). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 80 horas. La mezcla de reacción enfriada se trató con ácido clorhídrico acuoso al 4 % para extinguir el exceso de cinc. La mezcla se extrajo con éter metil-t-butílico (MTBE) (1 X 60 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (1 X 30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El 4-(4-isopropilfenil)butirato de etilo en bruto se recogió en etanol, se trató con 20 ml de hidróxido de sodio acuoso 2N y se calentó a reflujo. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC y se lavó con MTBE (2 X 30 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso al 4 %. Se aisló un sólido por filtración para dar 1,99 g de ácido 4-(4-isopropilfenil)butanoico. RMN de 1H (d6-DMSO): δ 11,9, bs, 1H (COOH); δ 7,01, d, 2H, (arilo H); δ 6,96, d, 2H (arilH); δ 2,70, hept, 1H, (CH) δ 2,40, t, 2H, (CH_2 α a arilo); δ 2,07, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,63, p, 2H (CH_2 β a arilo y COOH); δ 1,04, d, 6H (CH_3). RMN de ^{13}C (d6-DMSO): 174,23, 145,75, 138,81, 128,18, 126,15, 33,97, 33,07, 32,99, 26,33, 23,93.

Ejemplo 21 - Preparación de ácido 5-(4-etilfenil) pentanoico (compuesto 21)

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con un termómetro y una barra de agitación magnética se cargó con 4,01 g (61,3 mmol) de polvo de cinc y 35 ml de dimetilformamida (DMF) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se trató con 0,56 g (2,2 mmol) de yodo. El rojo desapareció en 90 segundos. La mezcla de reacción se trató con 6,00 ml (8,18 g, 42,0 mmol) de 4-bromopentanoato de etilo y se calentó a 80 ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 30 ºC y se trató con 4,98 g (21,5 mmol) de 4-yodoetilbenceno y 0,48 g (0,9 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)níquel (II). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 80 horas. La mezcla de reacción enfriada se trató con ácido clorhídrico acuoso al 4 % para extinguir el exceso de cinc. La mezcla se extrajo con éter metil-t-butílico (MTBE) (1 X 60 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (1 X 30 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El 4-(4-etilfenil)pentanoato de etilo en bruto se recogió en etanol, se trató con 20 ml de hidróxido de sodio acuoso 2N y se calentó a reflujo. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC y se lavó con MTBE (2 X 30 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso al 4 %. Se aisló un sólido por

filtración para dar 1,99 g de ácido 4-(4-etilfenil)pentanoico. RMN de 1H (d6-DMSO): δ 11,9, bs, 1H (COOH); δ 6,98, d, 2H, (arilo H); δ 6,95, d, 2H (arilH); δ 2,42, m, 4H, (CH_2's α a arilo); δ 2,09, t, 2H (CH_2 α a COOH); δ 1,4, m, 2H (CH_2 β a arilo y COOH); δ 1,03, t, 3H(CH_3). RMN de ^{13}C (d6-DMSO): 174,38, 140,90, 139,11, 128,15, 127,57, 34,39, 33,49, 30,45, 27,73, 24,09, 15,66.

Ejemplo 22- Administración oral de insulina a ratas macho Sprague-Dawley

Se preparó una solución madre de insulina (15 mg/ml) (insulina humana de cinc, Calbiochem-Novabiochem Corp., La Jolla, CA) con agua desionizada. Las composiciones de dosificación oral que contienen 200 mg/kg de compuesto de agente de administración y 0,5 mg/kg de insulina en solución acuosa se prepararon con el compuesto de agente de administración que se muestra en la Tabla 3 a continuación. Se usó la sal de sodio del compuesto de agente de administración o el ácido libre se convirtió en la sal de sodio con un equivalente de hidróxido de sodio.

La solución de dosificación se administró a ratas macho Sprague-Dawley en ayunas mediante sonda oral con un peso promedio de aproximadamente 225-250 gramos. A continuación se determinaron los niveles de glucosa en sangre mediante glucómetro (One Touch Ultra®, LifeScan, Inc.) y se compararon con el control del vehículo (1 ml/kg de agua). Las muestras se recogieron antes de la dosificación (tiempo 0) y a los 15, 30, 45 y 60 minutos después de la dosificación. Los valores de % de reducción de glucosa en la Tabla 3 son valores que se encuentran en el mínimo de C, y son un % de reducción promedio con respecto al número de veces que se ejecutó el experimento para cada agente de administración.

Tabla 3 - Cambio porcentual en la glucosa después del agente de administración y la administración de insulina

Insulina 200 mg/kg Compuesto de agente de administración; 0,5 mg/kg de Insulina				
Compuesto de agente de administración	**% de reducción de glucosa**		**Compuesto de agente de administración**	**% de reducción de glucosa**
1	-43,6		36	-16,0
3	-6,6		37	-13,8
4	-38,3		38	-54,6
5	-12,3		38	-24,0
6	-50,4		39	-63,3
6	-59,8		39	-39,5
6	-47,4		39	-31,6
6	-53,1		40	-40,8
7	-8,9		41	-43,9
8	-6,2		41	-33,3
9	-30,5		42	-36,5
9	-25,8		43	-24,1
10	-49,4		44	-53,4
10	-61,7		44	-34,6
11	-8,5		44	-33,3
12	-24,8		45	-12,2
13	-40,2		46	-12,0
14	-42,9		47	-29,2
15	-8,5		48	-2,4
16	-22,1		49	-32,0

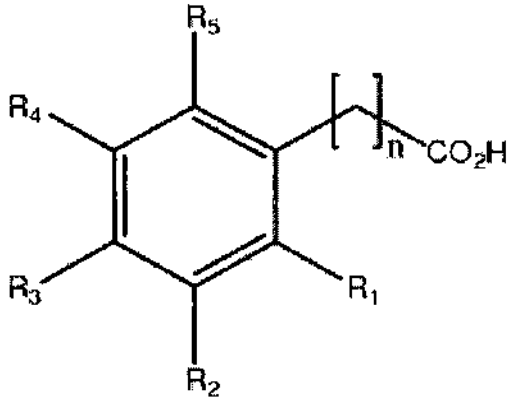
(continuación)

Insulina 200 mg/kg Compuesto de agente de administración; 0,5 mg/kg de Insulina				
Compuesto de agente de administración	**% de reducción de glucosa**		**Compuesto de agente de administración**	**% de reducción de glucosa**
17	-12,6		50	-46,1
18	-43,6		50	-42,9
19	-31,0		51	-29,3
20	-23,2		52	-18,2
21	-14,6		53	-50,6
23	-13,6		53	-35,5
25	-53,8		53	-56,9
25	-45,3		54	-18,0
25	-34,2		55	-45,2
25	-20,2		55	-42,7
26	-6,6		55	-36,0
27	-10,8		55	-48,4
27	-10,8		56	-21,8
28	-57,3		57	-26,5
28	-50,2		58	-40,2
28	-53,7		59	-52,0
28	-53,8		59	-31,2
28	-39,2		60	-36,7
29	-22,5		61	-41,0
32	-13,8		61	-20,5
33	-20,9		62	-20,5
33	-22,7		62	-26,4
34	-27,2		63	-4,5
35	-18,2		63	-13
64	-45,5		69	13,1
64	-29,6		70	-5,5
65	-30,7		71	-14,1
66	-19,5		72	-13,1
67	-8,6		73	-37,3
68	-36,1			

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

(A) al menos un agente biológicamente activo; y
(B) al menos un compuesto de agente de administración representado por la fórmula I



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

el agente de administración está opcionalmente conjugado con un polímero mediante un grupo de unión seleccionado del grupo que consiste en -NHC(O)NH-, -C(O)NH-,-NHC(O)-; -OOC-, -COO-, -NHC(O)O-, -OC(O)NH-, $-CH_2NH$ $-NHCH_2-$, $-CH_2NHC(O)O-$, $-OC(O)NHCH_2-$,$-CH_2NHCOCH_2O-$, $-OCH_2C(O)NHCH_2-$, $-NHC(O)CH_2O-$, $OCH_2C(O)NH-$, -NH-, -O- y enlaces carbono-carbono,
n es 1-12,
y R_1-R_5 son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_4, halo, alcoxi-C_1-C_4, hidroxilo, ariloxi C_6-C_{14} o alquilhalo C_1-C_6,
con la condición de que al menos uno de R_1-R_5 es metilo, metoxi, alquiloxi, hidroxi o halógeno.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que el agente de administración se selecciona de ácido 4-(4-metoxifenil) butanoico, ácido 5-(2-metoxifenil)pentanoico, ácido 5-(3-fluorofenil)pentanoico, ácido 5-(3-metoxifenil)pentanoico, ácido 6-(3-fluorofenil)hexanoico, ácido 3-(4-t-butilfenil)propanoico, ácido 3-(4-n-butilfenil)propanoico, ácido 3-(4-n-propilfenil)propanoico, ácido 3-(4-n-propoxifenil)propanoico, ácido 3-(4-isopropoxifenil)propanoico, ácido 3-(4-n-butoxifenil)propanoico, ácido 3-(3-fenoxifenil)propanoico, ácido 3-(3-etoxifenil)propanoico, ácido 3-(3-isopropoxifenil)propanoico, ácido 3-(3-n-butoxifenil)propanoico, ácido 3-(3-n-propoxifenil)propanoico, ácido 3-(3-isobutoxifenil)propanoico, ácido 3-(4-isobutoxifenil)propanoico, ácido 4-(4-etilfenil)butanoico, ácido 4-(4-isopropilfenil)butanoico y ácido 5-(4-etilfenil)pentanoico o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente de administración está conjugado con un polímero mediante un grupo de unión seleccionado del grupo que consiste en -NHC(O)NH-, -C(O)NH-,-NHC(O)-; -OOC-, -COO-, -NHC(O)O-, -OC(O)NH-, $-CH_2NH$ $-NHCH_2-$,$-CH_2NHC(O)O-$, $-OC(O)NHCH_2-$,$-CH_2NHCOCH_2O-$, $-OCH_2C(O)NHCH_2-$, $-NHC(O)CH_2O-$,$-OCH_2C(O)NH-$, -NH-, -O- y enlaces carbono-carbono.

4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente biológicamente activo es una proteína, polipéptido, péptido, hormona, polisacárido, mucopolisacárido, carbohidrato, lípido o una combinación de los mismos.

5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente biológicamente activo se selecciona de entre el grupo que consiste en: argatrobán, BIBN-4096BS, hormonas de crecimiento, hormonas de crecimiento humanas hormonas de crecimiento humanas recombinantes (rhGH), hormonas de crecimiento bovinas, hormonas de crecimiento porcinas, hormonas liberadoras de la hormona de crecimiento, factor liberador de la hormona del crecimiento, glucagón, interferones, α-interferón, β-interferón, γ-interferón, interleucina -1, interleucina -2, insulina, insulina porcina, insulina bovina, insulina humana, insulina recombinante humana, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), IGF-1, heparina, heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular, heparina de peso molecular ultrabajo, calcitonina, calcitonina de salmón, calcitonina de anguila, calcitonina humana; eritropoyetina (EPO), factor natriurético auricular, antígenos, anticuerpos monoclonales, somatostatina, inhibidores de la proteasa, adrenocorticotropina, hormona liberadora de gonadotropina, oxitocina, hormona liberadora de hormona luteinizante, hormona folículo estimulante, glucocerebrosidasa, trombopoyetina, filgrastim, prostaglandinas, ciclosporina, vasopresina, cromolino sódico, cromoglicato sódico, cromoglicato disódico, vancomicina, desferrioxamina (DFO), hormona paratiroidea (PTH), fragmentos de PTH, péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), antimicrobianos, agentes antifúngicos, vitaminas; análogos, fragmentos, miméticos y derivados de estos compuestos modificados con

polietilenglicol (PEG); galio o sales de galio; glucagones; zanamivir, sumatriptán, almotriptán, naratriptán, rizatriptán, frovatriptán, eletriptán, acetato de caspofungina, CPHPC, ARNip y cualquier combinación de los mismos.

6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos un inhibidor enzimático.

7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente biológicamente activo se selecciona de entre insulina, hormona liberadora de hormona luteinizante, heparina, hormona de crecimiento humana recombinante, glucagón, acetato de caspofungina, calcitonina, PTH, zanamivir, eritropoyetina, análogos, fragmentos, miméticos y derivados de estos compuestos modificados con polietilenglicol (PEG); y cualquier combinación de los mismos.

8. La composición de la reivindicación 7, en la que el agente biológicamente activo es insulina.

9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación en peso del agente de administración y el agente activo varía de aproximadamente 1000:1 a 1:10.

10. La composición de la reivindicación 9, en la que la relación en peso del agente de administración y el agente activo varía de aproximadamente 800:1 a 10:1.

11. Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica, que comprende mezclar al menos un compuesto de agente de administración de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, y un agente biológicamente activo.

12. Una forma de unidad de dosificación que comprende:

(A) un agente de administración de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2; y
(B) un agente biológicamente activo; y
(C)

(a) un excipiente,
(b) un diluyente,
(c) un disgregrante,
(d) un lubricante,
(e) un plastificante,
(f) un colorante,
(g) un inhibidor enzimático
(h) un vehículo dosificador, o
(i) cualquier combinación de los mismos.

13. La forma de unidad de dosificación de la reivindicación 12, en la que el agente biológicamente activo comprende al menos una proteína, polipéptido, péptido, hormona, polisacárido, mucopolisacárido, carbohidrato o lípido.

14. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-10 para su uso en medicina.

15. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ácido 5-(3-fluorofenil)pentanoico, ácido 6-(3-fluorofenil)hexanoico, ácido 3-(3-isopropoxifenil)propanoico, ácido 3-(3-n-propoxifenil)propanoico, ácido 3-(3-isobutoxifenil)propanoico o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.