

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 461**

51 Int. Cl.:
C07C 235/20 (2006.01)
C07C 69/734 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03799743 .4**
96 Fecha de presentación: **24.01.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1509492**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.03.2005**

54 Título: **AGENTES HIPNÓTICOS SEDANTES DE ACCIÓN CORTA PARA ANESTESIA Y SEDACIÓN.**

30 Prioridad:
25.01.2002 US 351385 P
09.05.2002 US 379219 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.01.2012

73 Titular/es:
THERAVANCE, INC.
901 GATEWAY BOULEVARD
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US

72 Inventor/es:
JENKINS, Thomas, E.;
AXT, Sabine y
BOLTON, Jennifer

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 371 461 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agentes hipnóticos sedantes de acción corta para anestesia y sedación

Antecedentes de la InvenciónCampo de la Invención

- 5 Esta invención se dirige a nuevos compuestos de éster de ácido fenilacético sustituidos que son útiles como agentes hipnóticos sedantes de acción corta para anestesia y sedación. Esta invención también se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos. Encuentra utilidad en métodos para usar tales compuestos para inducir o mantener anestesia o sedación. También se divulgan productos intermedios para preparar tales compuestos.

10 Estado de la Técnica

- El propofol, 2,6-diisopropilfenol, (Emulsión Inyectable Diprivan®, AstraZeneca) es un anestésico inyectable que tiene propiedades hipnóticas. Puede usarse para inducir y mantener anestesia general y para sedación. Aunque el propofol es un anestésico ampliamente usado, su utilidad está algo limitada debido a su duración de acción larga e impredecible después de la infusión. Esta duración de acción impredecible conduce a tiempos de recuperación del
- 15 paciente irregulares y a menudo largos que no son deseables.

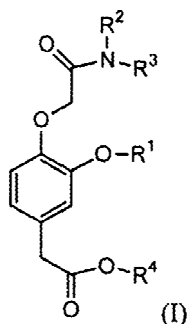
- El propanidid (éster propílico de ácido [4-[(N,N-dietilcarbamoil)metoxi]-3-metoxifenil]acético), descrito por ejemplo en los documentos DE 1134981 y EP 236280, es otro anestésico inyectable que ha sido aprobado para el uso en varios países fuera de los Estados Unidos. Aunque el propanidid proporciona un tiempo de recuperación mucho más corto y predecible que el propofol, no es un anestésico tan potente. Adicionalmente, el Epontol®, una formulación en
- 20 emulsión inyectable de propanidid, proporcionado por Bayer, se retiró del mercado en Gran Bretaña en 1983 debido a la preocupación acerca de las reacciones anafilactoides. Así, a pesar del hecho de que el propanidid proporciona tiempos de recuperación más cortos y más predecibles que el propofol, no ha sido aceptado ampliamente como un anestésico inyectable.

- Actualmente, existe una necesidad de nuevos agentes anestésicos inyectables. Los agentes preferidos tendrán una
- 25 duración de acción más corta y más predecible que el propofol. Los agentes preferidos también serán más potentes que el propanidid.

Sumario de la Invención

- Los solicitantes han descubierto nuevos compuestos de ácido fenilacético sustituidos que son útiles como agentes
- 30 hipnóticos sedantes de acción corta. Los agentes tienen una duración de acción más corta y más predecible que el propofol y también son más potentes que el propanidid.

De acuerdo con esto, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



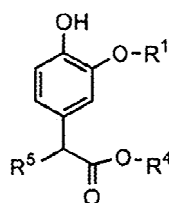
en el que:

- 35 R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C_2-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquil(C_3-C_6)-alquilo(C_1-C_6), fenilo y bencilo;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6) y alquinilo (C_2-C_6), o R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ligados, forman un anillo heterocíclico que tiene de 5 a 7 átomos; y

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆) y alquinilo (C₂-C₆);
con la condición de que la suma de los átomos de carbono en R¹, R², R³ y R⁴ sea mayor que 7.

Productos intermedios útiles para preparar compuestos de fórmula (1) tienen la fórmula general (II):



(II)

- 5 en la que R¹ y R⁴ son como se definen en la presente memoria y R⁵ es hidrógeno o hidroxilo. En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula II en el que R¹ es etilo, R⁴ es propilo y R⁵ es hidrógeno.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

- 10 Los compuestos de la invención son agentes hipnóticos sedantes de acción corta altamente eficaces para el uso en la inducción y el mantenimiento de anestesia y sedación. De acuerdo con esto, la invención encuentra utilidad en un método para inducir o mantener anestesia o sedación en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la invención; y un método para inducir o mantener anestesia o sedación en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de la invención.

15 Breve Descripción de los Dibujos

La FIG. 1 compara la dosis en mg/kg de compuestos de la invención para producir una pérdida media de reflejo de enderezamiento de 2 minutos en ratas con la dosis requerida de compuesto de la técnica anterior, propanidid.

- 20 La FIG. 2 compara el tiempo de recuperación total en minutos después de la terminación de infusiones de 20 minutos, 3 horas y 5 horas en ratas de compuesto 1 de la presente invención con el tiempo de recuperación después de la terminación de la infusión de los compuestos de la técnica anterior propanidid y propofol.

Descripción Detallada de la Invención

Cuando se describen los compuestos, las composiciones y los métodos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa.

- 25 El término "alquilo (C₁-C₆)" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada monorradicalica ramificada o no ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Este término es ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *n*-hexilo y similares. Según se usa en la presente memoria, "Me" representa metilo, "Et" representa etilo, "propilo" y "Pr" representan *n*-propilo e "iPr" representa *iso*-propilo.

- 30 El término "alquenilo (C₂-C₆)" se refiere a un monorradical de un grupo hidrocarbonado insaturado ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos 1 sitio de insaturación vinílica. Grupos alquenilo preferidos incluyen etenilo (-CH=CH₂), *n*-propenilo (-CH₂CH=CH₂), *iso*-propenilo (-C(CH₃)=CH₂) y similares.

El término "alquinilo (C₂-C₆)" se refiere a un monorradical de un hidrocarburo insaturado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos 1 triple enlace. Grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH) y similares.

- 35 El término "cicloalquilo (C₃-C₆)" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 6 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de un solo anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

El término "cicloalquil(C₃-6)-alquilo(C₁-C₆)" se refiere a un grupo de la fórmula cicloalquil(C₃-C₆)-alquilo(C₁-C₆), en la

que cicloalquilo (C₃-C₆) y alquilo (C₁-C₆) son como se definen anteriormente.

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros quirales. De acuerdo con esto, esta invención está destinada a incluir mezclas racémicas, diastereoisómeros, enantiómeros y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. El alcance de la invención según se describe y reivindica abarca las formas racémicas de los compuestos así como los enantiómeros individuales y sus mezclas no racémicas.

El término "agente hipnótico" se refiere generalmente a un compuesto que promueve el sueño. Según se usa en farmacología, el término "agentes hipnóticos" describe agentes usados para inducir o mantener anestesia, sedación o sueño.

El término "anestesia", según se usa en la presente memoria, se refiere a una pérdida de sensación o conciencia resultante de la depresión farmacológica de la función nerviosa.

El término "sedación" se define en la presente memoria como la calma de la excitación mental o el abatimiento de la función fisiológica mediante la administración de un fármaco.

El término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para inducir o mantener anestesia o sedación cuando se administra a un mamífero. La cantidad eficaz variará dependiendo del sujeto y el modo de administración, y puede ser determinada habitualmente por un experto normal en la técnica.

El término "analgésico" se refiere a un compuesto que alivia el dolor al alterar la percepción de estímulos nociceptivos sin producir anestesia o pérdida de conocimiento significativas.

El término "opioide" se refiere a narcóticos sintéticos que tienen actividades similares a los opiáceos (p. ej., analgesia), pero no se derivan del opio.

El término "acción corta", según se usa en la presente memoria, se refiere a agentes que son farmacocinéticamente sensibles. Cuando se administran agentes de acción corta mediante infusión, los efectos de los agentes cesan rápidamente al terminar la infusión.

Aunque una amplia definición de la invención se indica en el Sumario de la Invención, pueden preferirse ciertos agentes o composiciones. Los valores específicos y preferidos listados en la presente memoria para radicales, sustituyentes e intervalos son solamente ilustrativos; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de los intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

Un agente preferido que puede incorporarse en las composiciones de la invención y que puede administrarse de acuerdo con los métodos de la invención es un compuesto de fórmula (I) según se describe anteriormente, en el que la suma del número de átomos de carbono en R¹, R², R³ y R⁴ varía de 8 a 15.

Más preferiblemente, la suma del número de átomos de carbono en R¹, R², R³ y R⁴ varía de 8 a 12.

Preferiblemente, R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₂-C₆), alquenilo (C₂-C₆) y alquinilo (C₂-C₆).

En otra realización preferida, R¹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo y bencilo.

En otra realización más preferida, R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₂-C₄), alquenilo (C₂-C₄) y alquinilo (C₂-C₄).

En otra realización más preferida, R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₂-C₄), ciclopropilo y ciclobutilo.

Aún más preferiblemente, R¹ es alquilo (C₂-C₄).

Lo más preferiblemente, R¹ es etilo o propilo.

Preferiblemente, R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄) y alquinilo (C₂-C₄).

En una realización preferida alternativa, R² y R³ junto con el átomo de nitrógeno al que están ligados forman un anillo de piperidinilo.

Más preferiblemente, R² es alquilo (C₁-C₄).

Preferiblemente, R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄) y alquino (C₂-C₄).

Más preferiblemente, R³ es alquilo (C₁-C₄).

Preferiblemente, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄) y alquino (C₂-C₄).

Más preferiblemente, R⁴ es alquilo (C₁-C₄).

- 5 En una realización preferida, R¹ es alquilo (C₂-C₄); R² y R³ son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₄); y R⁴ es alquilo (C₁-C₄).

Un subgrupo preferido de compuestos es aquel en el que R¹ es alquilo (C₂-C₄); R² y R³ son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₄); R⁴ es alquilo (C₁-C₄); y la suma del número de átomos de carbono en R¹, R², R³ y R⁴ varía de 8 a 12.

- 10 Dentro de este subgrupo, preferiblemente, R¹ es etilo o propilo; R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo; y la suma del número de átomos de carbono en R¹, R², R³ y R⁴ varía de 8 a 11. Valores preferidos particulares para la suma del número de átomos de carbono son 9, 10 y 11.

- 15 Compuestos preferidos de la invención son compuestos de fórmula (I) en la que R¹, R², R³ y R⁴ representan los valores mostrados en la Tabla 1 posteriormente.

Tabla 1

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
<u>1</u>	Et	Et	Et	Pr
<u>2</u>	Et	Et	Et	Et
<u>3</u>	Et	Et	Et	iPr
<u>4</u>	Pr	Et	Et	Pr
<u>5</u>	Et	Pr	Pr	Et
<u>6</u>	Et	Pr	Pr	Pr
<u>7</u>	Et	Me	Et	Pr
<u>8</u>	Et	Et	Pr	Et
<u>9</u>	Et	Et	Pr	Pr
<u>10</u>	Pr	Me	Me	Pr
<u>11</u>	Pr	Et	Pr	Pr
<u>12</u>	Pr	Pr	Pr	Pr
<u>13</u>	Pr	Me	Et	Pr
<u>14</u>	Pr	Et	Pr	Et

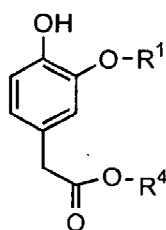
- 20 Particularmente preferidos son compuestos en los que R¹ es etilo o propilo, R² y R³ cada uno etilo y R⁴ es propilo. El compuesto 1 es el más particularmente preferido.

Procedimientos Sintéticos Generales

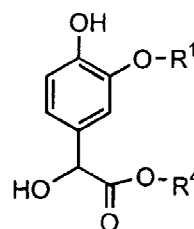
Los productos intermedios y los compuestos de esta invención pueden prepararse a partir de materias primas fácilmente disponibles usando procedimientos sintéticos conocidos. Por ejemplo, los compuestos pueden prepararse según se esboza generalmente más adelante y se describe adicionalmente en los Ejemplos. Se apreciará que cuando se dan condiciones de procedimiento (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reaccionantes, disolventes, presiones, etc.) típicas o preferidas, también pueden usarse otras condiciones de procedimiento a menos que se indique otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reaccionantes o el disolvente particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización habituales.

Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así como las condiciones adecuadas para la protección y la desprotección son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y retirada, se describen en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias citadas allí.

Los presentes métodos sintéticos hacen uso de productos intermedios de fórmula (II), específicamente (IIa) o (IIb):



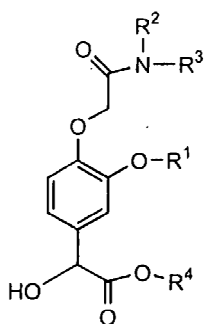
(IIa)



(IIb)

En un primer método de síntesis, los compuestos de fórmula (I) se preparan al alquilar un compuesto de fórmula (IIa) con el compuesto requerido de fórmula $X-CH_2C(=O)NR^2R^3$, en la que X es un grupo de salida adecuado (p. ej. cloro, bromo, tosilo o mesilo).

En un segundo método de síntesis, los compuestos de fórmula (IIb) se alquilan con los compuestos de acetamida requeridos de fórmula $X-CH_2C(=O)NR^2R^3$ para producir un compuesto de fórmula (III):

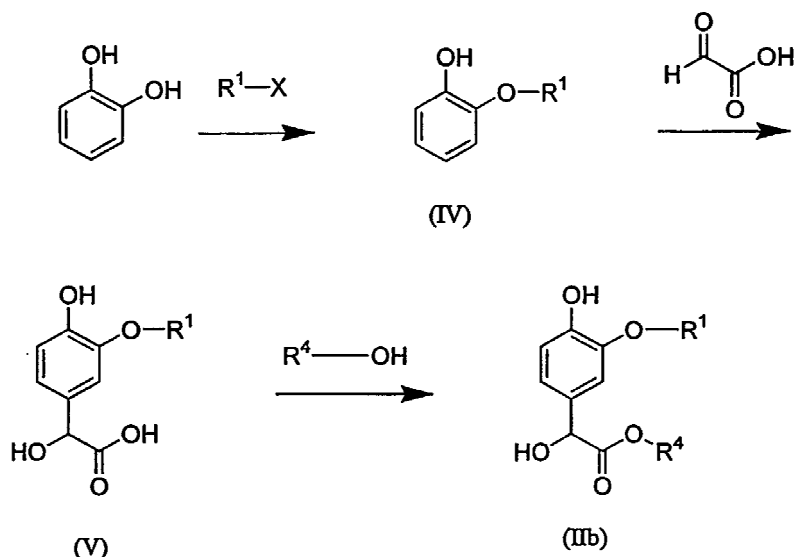


(III),

que se reduce para formar un compuesto de fórmula (I). Según se ejemplifica en los Ejemplos 4A, 4B y 10-13, un método de reducción útil avanza mediante una reacción en dos etapas en la que el hidroxilo de fórmula (III) se acila en primer lugar, antes de la reacción con hidrógeno.

El producto intermedio de fórmula (IIb) usado en el procedimiento anterior se prepara a partir de materias primas y reactivos disponibles comercialmente usando procedimientos convencionales. Por ejemplo, el producto intermedio puede prepararse según se muestra en el Esquema A:

Esquema A



Según se ilustra anteriormente, el catecol se acopla con un compuesto de fórmula R^1X , donde X es un grupo de salida, para formar el éter (IV) que se hace reaccionar con ácido glioxílico para producir el compuesto (V). La reacción subsiguiente de (V) con un exceso del alcohol R^4OH proporciona el producto intermedio de fórmula (IIb). El producto intermedio (IIb) puede alquilarse según se describe anteriormente para producir un compuesto de fórmula (III).

El producto intermedio de fórmula (Ia) puede prepararse, por ejemplo, según se describe en el Ejemplo 1 subparte (1) y también según se ilustra en el Esquema B en el Ejemplo 1 subparte (2) posteriormente.

Composiciones Farmacéuticas

Los compuestos de fórmula 1 pueden formularse como composiciones farmacéuticas y administrarse a un huésped mamífero, tal como un animal o un paciente humano, en una variedad de formas adaptadas a la ruta de administración elegida, es decir, oralmente o parenteralmente, mediante las rutas intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.

Así, los presentes compuestos pueden administrarse sistémicamente, p. ej., oralmente, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un portador comestible. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina de envuelta dura o blanda, pueden comprimirse en forma de comprimidos, o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en la forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, pastillas y similares. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos 0,1% de compuesto activo. Por supuesto, el porcentaje de las composiciones y preparaciones puede variarse y convenientemente puede estar entre aproximadamente 2 y aproximadamente 60% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: aglutinantes tales como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato magnésico; y un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente saborizante tal como hierbabuena, aceite de gualteria, o también puede añadirse saborizante de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un portador líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Varios otros materiales pueden estar presentes como revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. A modo de ejemplo, los comprimidos, las píldoras o las cápsulas pueden revestirse con gelatina, cera, goma laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como un agente edulcorante, metil- y propil-parabenes como conservantes, un colorante y un saborizante tal como sabor de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado para preparar cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente atóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo puede incorporarse en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

Los agentes activos descritos en la presente memoria se formulan típicamente como composiciones farmacéuticas

que son adecuadas para la administración intravenosa. Los presentes agentes activos son relativamente insolubles en agua. Así, para la administración intravenosa, los agentes se formulan típicamente en medios acuosos usando uno o más disolventes inmiscibles con agua y uno o más emulsionantes. Algunos emulsionantes se denominan diversamente tensioactivos en la bibliografía. Las formulaciones individuales pueden incluir uno o más componentes adicionales tales como estabilizantes, modificadores de la tonicidad, bases o ácidos para ajustar el pH, y solubilizantes. Las formulaciones también pueden contener opcionalmente un conservante, tal como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o metabisulfito sódico, por nombrar sólo unos pocos.

Una amplia gama de disolventes inmiscibles con agua puede usarse en las composiciones de la presente invención. El disolvente inmiscible con agua puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de soja, cártamo, semillas de algodón, maíz, girasol, cacahuete, ricino u oliva. Alternativamente, el disolvente inmiscible con agua es un éster de un ácido graso de cadena media o larga, por ejemplo, un mono-, di-, o triglicérido; un éster de una combinación de un ácido graso de cadena media y larga, o es un material químicamente modificado o fabricado tal como oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, un éster glicerídico, polioxilo o aceite de ricino hidrogenado. El disolvente inmiscible con agua también puede ser un aceite marino, por ejemplo aceite de hígado de bacalao u otro derivado de pescado. Disolventes adecuados también incluyen aceites fraccionados, por ejemplo, aceite de coco fraccionado o aceite de soja modificado.

Las composiciones también pueden comprender un emulsionante. Emulsionantes adecuados incluyen emulsionantes no iónicos sintéticos, por ejemplo éteres y ésteres etoxilados y copolímeros de bloques de polioxipropileno-polioxietileno, y fosfolípidos. Pueden usarse tanto los fosfolípidos presentes en la naturaleza, tales como fosfolípidos de huevo y soja, como fosfolípidos modificados o manipulados artificialmente, por ejemplo preparados mediante fraccionación física y/o cromatografía, o sus mezclas. Los fosfolípidos se denominan alternativamente fosfátidos. Emulsionantes preferidos son fosfolípidos de huevo y fosfolípidos de soja. Los fosfolípidos de yema de huevo están compuestos principalmente por fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina. La lecitina, que se clasifica como una fosfatidilcolina y que puede derivarse de yema de huevo o soja, es otro emulsionante comúnmente usado.

Las formulaciones farmacéuticas también pueden incluir agentes estabilizantes, que alternativamente pueden considerarse coemulsionantes. Estabilizantes aniónicos incluyen fosfatidiletanolaminas, conjugadas con polietilenglicol (PEG-PE) y fosfatidilglicerol, un ejemplo específico de los cuales es el dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG). Ejemplos adicionales de estabilizantes útiles incluyen ácido oleico y su sal sódica, ácido cólico y ácido desoxicólico y sus sales respectivas, lípidos catiónicos tales como estearilamina y oleilamina, y 3β-[N-(N',N'-dimetilaminoetano)carbamoil]colesterol (DC-Chol).

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden hacerse isotónicas con la sangre mediante la incorporación de un modificador de la tonicidad adecuado. El glicerol es el más frecuentemente usado como un modificador de la tonicidad. Agentes modificadores de la tonicidad alternativos incluyen xilitol, manitol y sorbitol. Las composiciones farmacéuticas se formulan típicamente para estar a un pH fisiológicamente neutro, típicamente en el intervalo 6,0-8,5. El pH puede ajustarse mediante la adición de base, por ejemplo NaOH o NaHCO₃, o en algunos casos ácido, tal como HCl.

Emulsiones de aceite-agua farmacéuticamente seguras que comprenden un aceite vegetal, un emulsionante de fosfátido, típicamente lecitina de huevo o lecitina de soja, y un modificador de la tonicidad son proporcionadas comercialmente para nutrición parenteral, por ejemplo, bajo los nombres comerciales Liposyn® II y Liposyn® III (Abbott Laboratories, North Chicago, IL) e Intralipid® (Fresenius Kabi AB, Uppsala, Suecia). Los agentes descritos en la presente memoria pueden formularse con estas u otras emulsiones de aceite-agua similares, según se muestra, por ejemplo, en las inyecciones 5 a 9 del Ejemplo 16 posterior.

Un compuesto de la invención también puede formularse en un triglicérido que comprende ésteres de al menos un ácido graso de cadena media (C₆-C₁₂). Preferiblemente, el triglicérido comprende un éster de un ácido graso C₈-C₁₀. Triglicéridos adecuados para formular un compuesto de la invención son proporcionados bajo el nombre comercial Miglyol® por Condea Chemie GmbH (Witten, Alemania). Por ejemplo, Miglyol® 810 o 812 (glicérido caprílico (C₁₀)/cáprico (C₈)) son útiles para la formulación de los presentes agentes. La inyección 11 del Ejemplo 16 posterior muestra una formulación que incluye fosfátidos de yema de huevo como el emulsionante, DMPG como un estabilizante aniónico y glicerol como el modificador de la tonicidad, en la que se usa Miglyol® 810 como la fase oleosa.

Adicionalmente, los agentes descritos en la presente memoria pueden formularse análogamente a composiciones farmacéuticas de propanidid conocidas en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formularse en mezclas que incluyen un éster de un ácido graso de cadena media, según se analiza en la Patente de EE. UU. N° 4.711.902. Por otra parte, los compuestos descritos en la presente memoria pueden formularse análogamente a composiciones de propofol conocidas en la técnica como las descritas, por ejemplo, en las Patentes de EE. UU. N° 4.056.635, 4.452.817 y 4.798.846.

En otra alternativa más, los presentes compuestos pueden formularse usando un solubilizante, por ejemplo, hidroxipropil- β -ciclodextrina, para formar un complejo de inclusión.

Otras formulaciones adecuadas adicionales para el uso en la presente invención pueden encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Filadelfia, PA, 17ª ed. (1985).

- 5 Los compuestos de acuerdo con la presente invención son potentes agentes hipnóticos que se metabolizan rápidamente in vivo hasta un metabolito de ácido carboxílico inactivo y bien tolerado (Fórmula I en la que R^4 es hidrógeno). Los presentes compuestos exhiben una o más de las siguientes propiedades beneficiosas en comparación con agentes previos: potencia incrementada, tiempos de recuperación más cortos, efectos cardiovasculares reducidos, menor toxicidad y mayor índice terapéutico, donde el índice terapéutico se define como la relación de la dosis tolerada máxima a la dosis eficaz.

Así, los compuestos de la presente invención pueden usarse para la inducción y/o el mantenimiento de anestesia general, para la iniciación y/o el mantenimiento de la sedación consciente con pacientes que respiran espontáneamente y para la inducción y/o el mantenimiento de sedación para pacientes intubados ventilados mecánicamente.

- 15 La cantidad de un agente activo requerida para el uso en los métodos de la invención variará con la ruta de administración, la edad y el estado del paciente, y el grado de anestesia o sedación requerido, y finalmente estará a criterio del médico o clínico asistente.

- En general, los agentes pueden administrarse como una dosis en bolo inicial para producir anestesia o sedación, seguido por una infusión continua de agente a una velocidad que es suficiente para alcanzar y mantener el nivel de anestesia o sedación deseado. Alternativamente, puede usarse una infusión continua de un agente de la presente invención para mantener la anestesia o sedación después de la inducción o la inducción y el mantenimiento con otro agente hipnótico sedante (p. ej. propofol, un barbiturato, tal como nembutal® (pentobarbital sódico) o brevital® sódico (metohexital sódico), o una benzodiazepina, tal como valium®).

- 25 Por ejemplo, una dosis en bolo adecuada del presente agente para un paciente humano estará típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 miligramos/kilogramo (mg/kg), preferiblemente aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg/kg. La velocidad de infusión estará típicamente en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 5000 microgramos/kilogramo/minuto ($\mu\text{g/kg/min}$), preferiblemente aproximadamente 10 a aproximadamente 2000 $\mu\text{g/kg/min}$.

- 30 Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como, por ejemplo, otros agentes hipnóticos sedantes, analgésicos (p. ej. un opioide tal como el agonista de μ -opioide remifentanilo, fentanilo, sulfentanilo o alfentanilo), agentes paralizantes, tales como besilato de atracurio o bromuro de pancuronio. De acuerdo con esto, las composiciones de la invención pueden comprender además opcionalmente otro agente terapéutico, por ejemplo, un agente hipnótico sedante, un analgésico o un agente paralizante. De forma similar, los métodos terapéuticos de la invención también pueden comprender opcionalmente administrar otro agente terapéutico (p. ej. un agente hipnótico sedante, analgésico o agente paralizante) al mamífero.

La capacidad de un agente para funcionar como un anestésico o un sedante puede determinarse usando ensayos que son conocidos en la técnica (por ejemplo, véase la Patente de EE. UU. Número 5.908.869, o R. James y J. Glen, J. Med Chem., 23, 1350 (1980)) o usando el ensayo descrito en la Prueba A, posteriormente.

- 40 Prueba A

Métodos

Formulación

- Los compuestos de prueba, p. ej., compuestos representativos de la invención, así como el compuesto de comparación, propanidid, se formularon en (1) 10% de Cremophor EL/90% de D5W (5% de dextrosa en agua destilada) (2); 10% de Liposyn® III (emulsión grasa intravenosa, que contiene (por 100 ml) 10 g de aceite de soja, 1,2 g de fosfátidos de huevo y 25 g de glicerol), disponible de Abbott Laboratories, North Chicago, IL; y (3) inyecciones (10) o (11) (como las descritas en el Ejemplo 16) con Miglyol® 810 (glicérido caprílico/cáprico). Típicamente, la formulación (1) anterior se usó para la dosificación en bolo y las formulaciones (2) o (3) para la dosificación por infusión. Los compuestos de la invención y el propanidid se sintetizaron según se describe en los Ejemplos 1-15 posteriormente. Propofol formulado en aceite de soja, vendido como emulsión inyectable Diprivan®, se obtuvo de AstraZeneca (Wilmington, DE).

Administración en bolo (ratas)

Las ratas (Sprague-Dawley macho adultas) se pusieron en un retenedor de acrilato de metilo y fueron inyectadas (1 o 2 ml/kg durante aproximadamente 3 segundos) con el compuesto de interés a través de la vena de la cola. Se registró el tiempo para el comienzo de la anestesia (definido como una pérdida de reflejo de enderezamiento), la duración de la anestesia (es decir la duración de la pérdida del reflejo de enderezamiento) y la recuperación conductual (es decir la duración de la ataxia, la sedación y/o el letargo después del retorno del reflejo de enderezamiento). La duración de la anestesia se midió poniendo a las ratas patas arriba después del comienzo de la anestesia y el tiempo hasta la recuperación del reflejo de enderezamiento se registró usando un cronómetro. La intensidad de la anestesia se determinó intermitentemente al observar la magnitud del reflejo de retirada a un pellizco dañino en la pata trasera. La recuperación conductual se determinó mediante observación visual.

Administración en bolo (cobayas)

Cobayas macho adultas fueron dosificadas mediante administración en bolo (volumen de 0,1-0,25 ml) a través de una vena de la oreja. La duración de la pérdida de reflejo de enderezamiento se midió como se describió anteriormente para las ratas.

Administración mediante infusión (ratas)

Las ratas (Sprague-Dawley adultas) se pusieron en un retenedor de acrilato de metilo y se indujo anestesia mediante inyección de bolo a través de la vena de la cola (0,15-1 ml/kg durante aproximadamente 3 segundos a una dosis, estimada a partir de los experimentos con bolo previos, para producir anestesia de aproximadamente 2 minutos de duración). Inmediatamente después de la administración del bolo, se comenzó una infusión (con una duración típicamente de 20, 180 o 300 minutos), a través de la vena de la cola, (0,075-0,5 ml/kg/min a la mitad de la dosis de bolo/min). En algunos experimentos, la velocidad de infusión inicial se mantuvo en todo momento, mientras que en otros, la velocidad se modificó según fuera necesario para mantener una intensidad constante de anestesia (que se define por una retirada moderada de la pata en respuesta a un pellizco dañino). Después de la terminación de la infusión, se registró la duración de la anestesia (es decir, la duración de la pérdida del reflejo de enderezamiento) y la recuperación conductual (es decir, duración de la ataxia, la sedación o el letargo después del retorno del reflejo de enderezamiento).

Resultados

Administración en bolo (ratas): Se registró la curva de respuesta a la dosis para la duración de la pérdida de reflejo de enderezamiento en ratas resultante de la inyección en bolo de compuestos de prueba preparados en la formulación (1). Para cuantificar la potencia anestésica, se calcularon las dosis de compuesto de prueba que producían una pérdida media de reflejo de enderezamiento de 2 minutos. La FIG. 1 compara la dosis en bolo de compuestos de la invención en mg/kg que producen 2 minutos de pérdida de reflejo de enderezamiento con la dosis requerida del compuesto de comparación, propanidid.

Administración en bolo (cobayas): La potencia del compuesto **1** también se probó en cobayas mediante el procedimiento análogo. Se calculó que la dosis de compuesto **1** requerida para producir 2 minutos de pérdida del reflejo de enderezamiento en cobayas era 8 mg/kg, en comparación con una dosis de 13 mg/kg para el propanidid.

Administración mediante infusión (ratas): Los tiempos de recuperación después de la terminación de la administración mediante infusión en ratas se determinaron para el compuesto **1** y para los compuestos de comparación propofol y propanidid. La duración de la pérdida de reflejo de enderezamiento (en minutos) después de la terminación de la infusión se da como una función de la duración de la infusión en la Tabla 2 posteriormente.

Tabla 2. Duración de la Pérdida del Reflejo de Enderezamiento en Minutos Después de la Terminación de la Infusión

	Infusión de 20 minutos	Infusión de 3 horas	Infusión de 5 horas
Propofol	30,0±2,9	47,8±5,3	59,0±1,4
Compuesto 1	1,4±0,1	1,7±0,1	2,6±1,0
Propanidid	1,6±0,2	1,4±0,1	

La FIG. 2 muestra tiempos de recuperación total en minutos después de la terminación de una infusión de duración

especificada en ratas, como la suma de la duración de la pérdida de reflejo de enderezamiento, según se da en la Tabla 2, y la duración de la recuperación conductual después del retorno del reflejo de enderezamiento.

Según se demuestra mediante los datos anteriores en los modelos animales de rata y cobaya, los compuestos de la invención probados son anestésicos generales más potentes que el propanidid, y proporcionan velocidades de recuperación total significativamente más rápidas que el propofol, incluso después de infusiones largas (de 5 horas). Además, la duración de la pérdida del reflejo de enderezamiento después de la terminación de la infusión para el compuesto de la invención probado era independiente de la duración de la infusión dentro de la incertidumbre de los resultados experimentales.

La estabilidad in vitro de compuestos de la invención representativos puede determinarse según se describe en la Prueba B.

Prueba B

Fuente de muestras de sangre entera

Muestras de sangre entera de rata y cobaya, obtenidas mediante punción cardíaca, se recogieron en tubos Vacutainer que contenían heparina sódica. Las muestras se mantuvieron en hielo y se usaron el mismo día de la recogida. Sangre entera de perro, mono y ser humano, adquirida de proveedores comerciales, se mantuvo sobre hielo húmedo y se usó el día después de la recogida.

Ensayo de metabolismo

Los compuestos de prueba, propanidid y un compuesto de la invención representativo se añadieron a 300 µl de una muestra de sangre entera hasta una concentración final de 100 µM. Las proteínas se hicieron precipitar inmediatamente con la adición de dos veces el volumen de etanol enfriado con hielo y mezcladura turbulenta. Esto constituía el punto temporal cero. En incubaciones de 300 µl idénticas, muestras de sangre entera con adición se incubaron a continuación a 37°C durante 30 segundos a 60 minutos. En un punto temporal predeterminado, se añadieron a la mezcla 600 µl de etanol enfriado con hielo para terminar la incubación. Después de la terminación de la incubación, las muestras se centrifugaron y los sobrenadantes se secaron bajo una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente. El residuo se reconstituyó en 150 µl de agua estéril y a continuación se centrifugó. Una parte alícuota (50 µl) del sobrenadante se inyectó a HPLC-UV para el análisis.

Método de HPLC

Se usó una columna de HPLC en fase inversa C₁₈, de 5 µm, de 2 x 150 mm de D. I. (LUNA, Phenomenex) y se usó un gradiente de 10% a 68% de acetonitrilo a lo largo de 15 minutos seguido por una elución isocrática de 5 minutos con 10% de acetonitrilo. Los componentes de la fase móvil contenían 0,1% de TFA. Los analitos se verificaron mediante detección UV a 214 nm.

Análisis de datos

Las concentraciones del sustrato en los incubados se midieron como relaciones de áreas de los picos usando el método del patrón interno y el porcentaje de degradación se midió con relación a los valores en tiempo cero.

Resultados

Los compuestos de fórmula (I) probados se metabolizaron rápidamente hasta los ácidos carboxílicos correspondientes (fórmula (I) en la que R⁴ = hidrógeno). Se encontró que los metabolitos ácidos eran inactivos como anestésicos en la Prueba A. La conversión rápida de los compuestos de fórmula (I) hasta sus metabolitos ácidos, y la inactividad de estos metabolitos ácidos como anestésicos, pueden ser al menos parcialmente responsables de las velocidades de recuperación más rápidas y más predecibles observadas para los compuestos de fórmula (I).

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes Ejemplos no limitativos.

EJEMPLOS

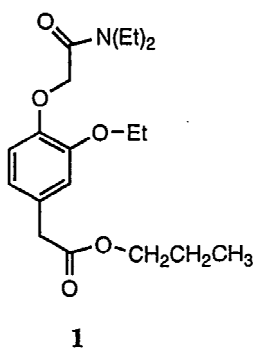
En los ejemplos posteriores, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados.

Cualesquiera abreviaturas no definidas tienen su significado generalmente aceptado. A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas son en grados Celsius.

DMSO	=	dimetilsulfóxido
EtOAc	=	acetato de etilo
DCM	=	diclorometano
PPTS	=	para-toluenosulfonato de piridinio
DMF	=	dimetilformamida

General: A menos que se apunte otra cosa, los reactivos, la materia prima y los disolventes se adquirieron de suministradores comerciales, por ejemplo Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) y Trans World Chemicals, Inc. (TCI) (Rockville, MD), y se usaron sin purificación adicional; las reacciones se pusieron en elución bajo una atmósfera de nitrógeno; las mezclas de reacción se verificaron mediante cromatografía en capa fina (TLC en sílice), cromatografía líquida de alta resolución analítica (HPLC anal.) o espectrometría de masas; las mezclas de reacción se purificaron comúnmente mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de sílice, o mediante destilación a vacío; las muestras para NMR se disolvieron en disolvente deuterado (CD_3OD , CDCl_3 o DMSO-d_6), y los espectros se adquirieron con un instrumento Varian Gemini 2000 (300 MHz) usando el disolvente listado como el patrón interno a menos que se indique otra cosa; y la identificación espectrométrica de masas se realizó mediante un método de ionización con electropulverización (ESMS) con un instrumento Perkin Elmer (PE SCIEX API 150 EX).

Ejemplo 1. Compuesto **1**: Éster propílico de ácido [4-[(*N,N*-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético



En un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra agitadora magnética, se disolvió éster propílico de ácido 3-etoxi-4-hidroxifenilacético (800 mg, 3,4 mmol, 1,0 equiv.) en acetona seca (20 ml). Se añadió a la solución K_2CO_3 (705 mg, 5,1 mmol, 1,5 equiv.) seguido por 2-cloro-*N,N*-dietilacetamida (0,55 ml, 4,0 mmol, 1,2 equiv., disponible de Aldrich). Bajo agitación vigorosa, la suspensión se calentó hasta reflujo y se mantuvo bajo esas condiciones durante 15 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de papel doblado y la solución restante se liberó de disolvente bajo presión reducida. El producto oleoso se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 50%/hexano) para dar 630 mg (53% de la teoría) de aceite incoloro que era 99,6% puro mediante HPLC.

TLC (sílice, EtOAc al 50%/hexano) R_f 0,25; ^1H NMR (CDCl_3), 300 MHz) δ 0,90 (3H, t, CH_3 de propilato), 1,13 y 1,20 (cada uno 3H, t, CH_3 de *N*-etilo), 1,43 (3H, t, CH_3 de etoxi), 1,60-1,67 (2H, m, CH_2 de propilato), 3,35-3,46 (4H, m, CH_2 de *N*-etilo), 3,53 (2H, s, OCH_2CO), 4,01-4,11 (4H, m, $2\times\text{OCH}_2$), 4,70 (2H, s, ArCH_2CO), 6,75-6,91 (3H, m, ArH). m/z : $[\text{M} + \text{H}^+]$ calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ 352,22; encontrado 352.

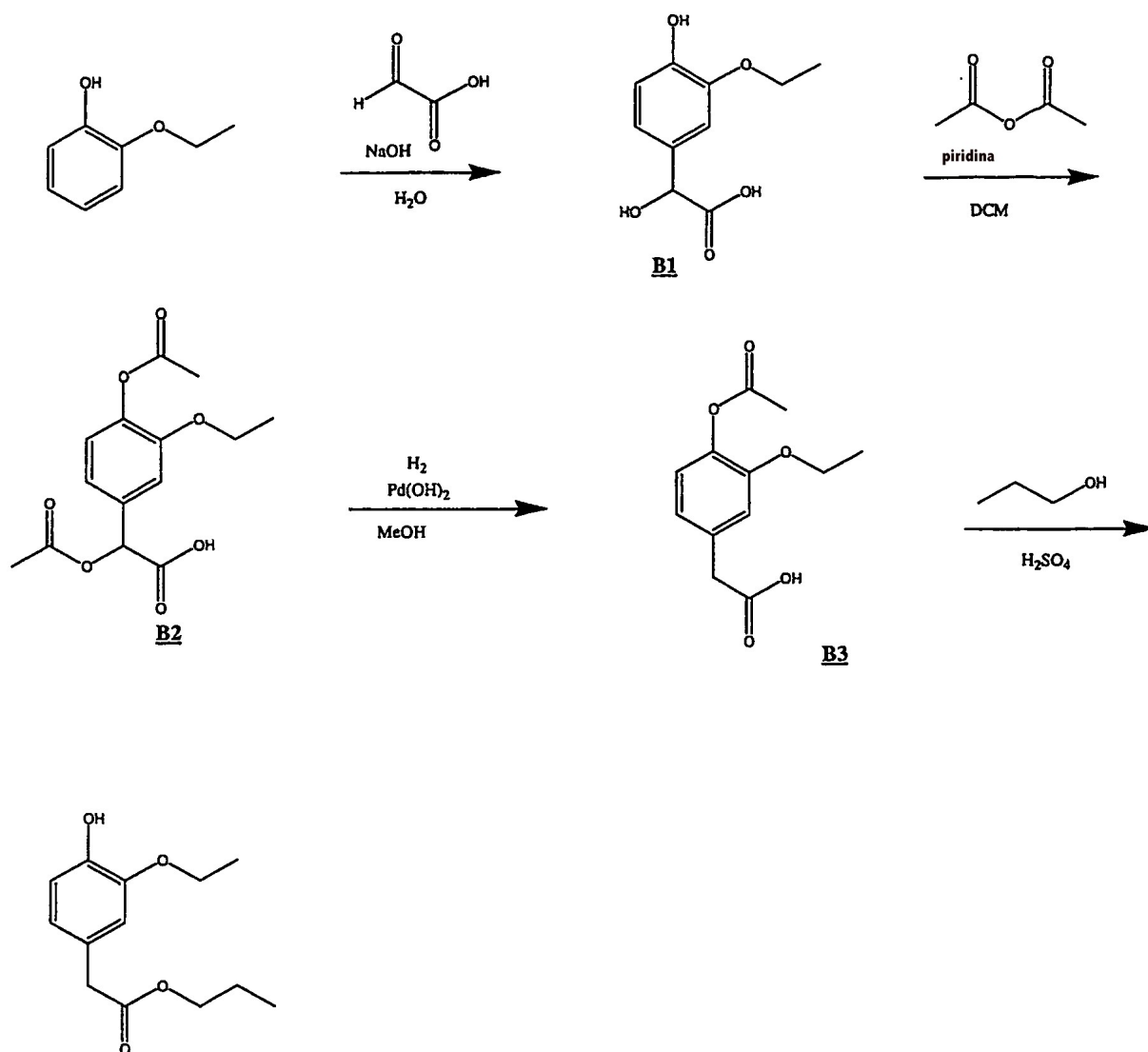
(1) Preparación del producto intermedio de fórmula (IIa), R^1 = etilo y R^4 = propilo (éster propílico de ácido 3-etoxi-4-hidroxifenilacético)

Un tubo de presión de vidrio de 30 ml con tapón de rosca de teflón se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con ácido 3-etoxi-4-hidroxifenilacético (2,5 g, 12,7 mmol, 1,0 equiv., disponible de Trans World Chemicals). Se añadió 1-propanol (20 ml, 270 mmol, ~20 equiv.) y la mezcla se agitó para disolver. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (2 gotas). El tapón del tubo se roscó a mano fuertemente y el tubo se sumergió en un baño de aceite. La reacción se dejó agitar a 90°C durante 15 horas. El tubo se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después de lo cual el contenido se transfirió a un matraz de fondo redondo y el alcohol en exceso se separó por destilación a vacío. El aceite restante se recogió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico. Después del secado sobre sulfato magnésico y la filtración, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida para dejar 2,6 g (85% de rendimiento) del éster como un aceite amarillo claro.

(2) Preparación del producto intermedio de fórmula (IIa), R^1 = etilo y R^4 = propilo (éster propílico de 3-etoxi-4-hidroxifenilacético)

También se preparó el producto intermedio del epígrafe de acuerdo con el Esquema B posterior.

Esquema B



(a) Preparación del compuesto **B1**

Se combinaron 2-etoxifenol (56,6, 0,401 mol, 1 eq.), ácido glioxílico (solución acuosa al 50%) (41,0 ml, 0,396 mol, 0,99 eq.) y agua destilada (110 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y una solución de NaOH al 10% (32,2 g de NaOH en 300 ml de agua destilada, 0,805 mol, 2 eq.) se añadió lentamente a través de un embudo de adición. La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y, después de ~18 horas, la solución se lavó con acetato de etilo (4 x 250 ml) y a continuación se acidificó con HCl 6N hasta $\text{pH} \sim 3$. Se añadió NaCl y el producto se extrajo a continuación en acetato de etilo (4 x 200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se retiró bajo vacío, dando 51,8 g de **B1** como un sólido rosa claro.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 1,24 (t, 3H), 3,90 (q, 2H), 4,79 (s, 1H), 5,59 (sa, 1H), 6,67 (q, 2H), 6,86 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 12,35 (sa, 1H).

(b) Preparación del compuesto B2

El Compuesto **B1** (45,0 g, 0,212 mol, 1 eq.) se disolvió en DCM (225 ml), se añadió piridina (80 ml, 0,989 mol, 6 eq.) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo bajo hidrógeno. Se añadió anhídrido acético (100 ml, 1,06 mol, 4 eq.) lentamente a través de un embudo de adición. La mezcla se agitó (~3 h) hasta que la reacción fuera completa y a continuación se diluyó con éter dietílico (500 ml) y se lavó con HCl 1N (4 x 250 ml). La mezcla se extrajo en solución de bicarbonato sódico al 8% (4 x 80 ml), se acidificó hasta ~pH 4 con HCl 6N y el producto se extrajo en éter dietílico, dando 41,1 g de **B2** como un sólido cristalino.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1,12 (t, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,95 (q, 2H), 5,72 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,12 (s, 1H).

10 (c) Preparación del compuesto B3

El Compuesto **B2** (30,9 g, 0,104 mol) se disolvió en metanol (500 ml), se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (5,0 g) humedecido con agua destilada y la mezcla se puso bajo nitrógeno a 2,07 bares (30 psi) con remoción. Después de 48 h, el $\text{Pd}(\text{OH})_2$ se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró bajo vacío dando 22 g de **B3** como un aceite amarillo.

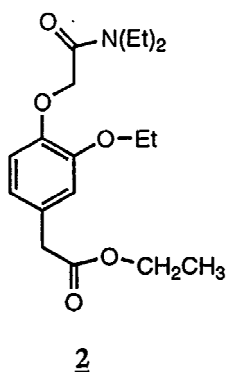
^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 1,19 (t, 3H), 2,16 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,92 (q, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,91 (m, 2H).

15 (d) Preparación de éster propílico de ácido 3-etoxi-4-hidroxifenilacético

El Compuesto **B3** (1,40 g, 5,87 mmol) se disolvió en un exceso de 1-propanol (50 ml), se añadió H_2SO_4 concentrado (3 gotas) y la mezcla se calentó a 90°C durante ~18 horas. El volumen de 1-propanol se redujo bajo vacío, a continuación la mezcla se diluyó con éter dietílico, se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (2 veces), agua destilada (1 vez), salmuera (1 vez), se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se retiró bajo vacío, dando éster propílico de ácido 3-etoxi-4-hidroxifenilacético como un aceite amarillo.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 0,78 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,48 (q, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,92 (m, 4H), 6,58 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 8,73 (s, 1H).

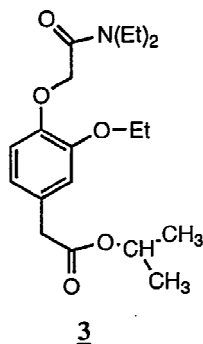
Ejemplo 2. Compuesto **2**: Éster etílico de ácido [4-[(*N,N*-dietilcarbamoyl)metoxi]-3-etoxifenil]acético



25 Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que reemplazando el 1-propanol por etanol en la síntesis del producto intermedio, para producir un producto intermedio de fórmula (IIa) con R^1 = etilo y R^4 = propilo, se preparó el compuesto del epígrafe con un rendimiento de 81% como un aceite incoloro que era puro al 96% por HPLC.

30 TLC (sílice, EtOAc al 50%/hexano) R_f 0,25; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,13-1,22 (6H, m, CH_3 de *N*-etilo), 1,25 (3H, t, CH_3 de éster etílico), 1,43 (3H, t, CH_3 de etoxi), 3,38-3,45 (4H, m, CH_2 de *N*-etilo), 3,52 (2H, s, OCH_2CO), 4,05-4,17 (4H, m, $2 \times \text{OCH}_2$), 4,71 (2H, s, ArCH_2CO), 6,78-6,91 (3H, m, ArH). m/z : $[\text{M} + \text{H}^+]$ calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ 338,20; encontrado 338.

Ejemplo 3. Compuesto 3: Éster isopropílico de ácido [4-[(*N,N*-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético



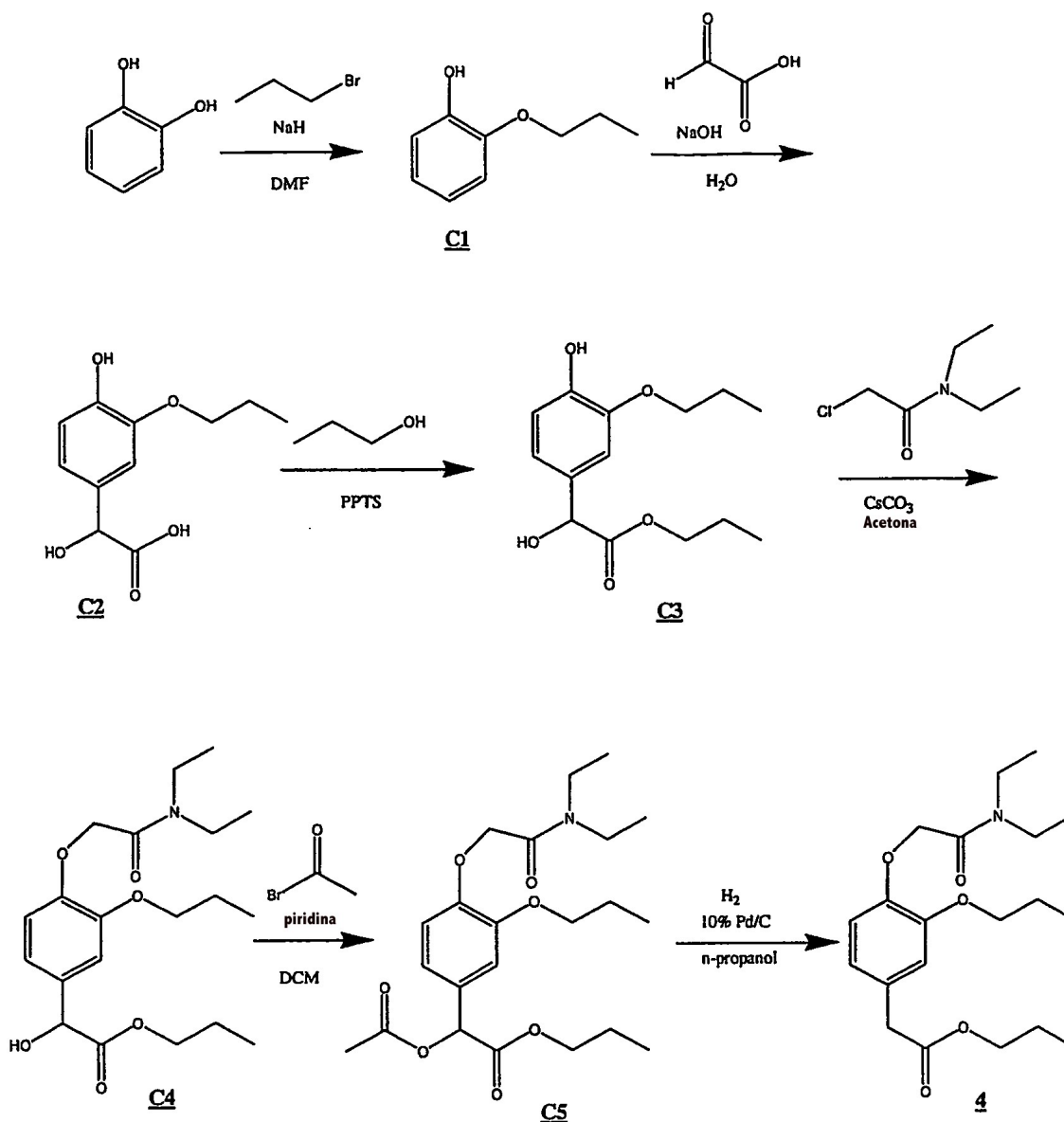
Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que reemplazando el 1-propanol por isopropanol en la síntesis del producto intermedio para producir un producto intermedio de fórmula (IIa) con R¹ = etilo y R⁴ = isopropilo, se preparó el compuesto del epígrafe con un rendimiento de 63% como un aceite incoloro que era puro al 99% por HPLC.

TLC (sílice, EtOAc al 50%/hexano) R_f 0,25; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,06-1,19 (6H, m, CH₃ de N-etilo), 1,14 y 1,16 (2x3H, 2s, CH₃ de éster isopropílico), 1,36 (3H, t, CH₃ de etoxi), 3,30-3,36 (4H, m, CH₂ de N-etilo), 3,42 (2H, s, OCH₂CO), 3,98-4,03 (2H, m, OCH₂), 4,64 (2H, s, ArCH₂CO), 4,90-4,98 (1H, m, CH), 6,71-6,84 (3H, m, ArH). *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₁₉H₂₉NO₅ 352,22; encontrado 352.

Ejemplo 4A. Compuesto 4: Éster propílico de ácido [4-[(*N,N*-dietilcarbamoil)metoxi]-3-propoxifenil]acético

El Compuesto 4 se preparó de acuerdo con el Esquema C posterior

Esquema C

(1) Preparación del compuesto **C1** (Fórmula (IV) $R^1 = \text{propilo}$)

- 5 Se preparó una solución de catecol (81,0 g, 0,74 mol) en DMF (1,5 ml) en un matraz de 3 l equipado con un agitador elevado y se enfrió en un baño de hielo. Lentamente, se añadió a la solución NaH (60% en aceite) (29 g, 0,73 mol), una vez que había reaccionado completamente (alrededor de 1 h después de la adición final), se añadió 1-bromopropano (72 ml, 0,74 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente.
- 10 La mezcla de reacción se vertió en un embudo separador que contenía éter dietílico y se lavó con agua (3 veces) y a continuación se extrajo en NaOH 1N (3 veces), la porción acuosa se acidificó con HCl 6N hasta pH ~1 y el producto se extrajo en DCM (3 veces). El DCM se lavó con salmuera (1 vez), se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se retiró bajo vacío para dar un aceite rojo. El aceite se purificó a través de un bloque de gel de sílice de 15,2 cm (6 pulgadas), lavando con acetato de etilo al 10%/hexano, el disolvente se retiró a continuación bajo vacío para dar
- 15 26,8 g de aceite incoloro **C1**.

(2) Preparación del compuesto **C2** (Fórmula (V) $R^1 = \text{propilo}$)

A una mezcla de **C1** (26,8 g, 0,176 mol) y ácido glioxílico (solución al 50% en agua) (17,6 ml, 0,160 mol) enfiada en

un baño de hielo se añadió una solución de NaOH al 10% (128 ml, 0,320 mol). La mezcla se agitó durante la noche y se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de ~15 horas, se añadieron 150 ml de agua destilada para solubilizar la mezcla y la reacción se agitó de nuevo durante la noche a temperatura ambiente.

- 5 La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo (4 veces), la porción acuosa se acidificó con ácido acético glacial hasta pH ~3 y el producto se extrajo en acetato de etilo (3 veces). El acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se retiró bajo vacío para dar 12 g de un sólido blanco **C2**.

(3) Preparación del compuesto **C3** (Fórmula (IIb) R^1 y R^4 = propilo)

Se añadió PPTS (0,47 g, 1,87 mmol) a una solución de **C2** (3,27 g, 1,44 mmol) disuelto en un exceso de 1-propanol (90 ml). La solución se calentó a 50°C durante la noche.

- 10 El volumen de 1-propanol se redujo bajo vacío, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1N (3 veces), solución saturada de bicarbonato sódico (3 veces) y salmuera (1 vez) y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se retiró bajo vacío y la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna para dar 1,7 g de aceite incoloro **C3**.

(4) Preparación del compuesto **C4** (Fórmula (III) R^1 y R^4 = propilo, R^2 y R^3 = etilo)

- 15 Se añadió carbonato de cesio (10 g, 30,7 mmol) a una solución de **C3** (1,70 g, 6,36 mmol) disuelto en acetona (100 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió 2-cloro-*N,N*-dietilacetamida (0,95 ml, 6,91 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante la noche.

Cuando la reacción era completa, el carbonato de cesio se separaba por filtración y el disolvente se retiraba bajo vacío, la mezcla se purificaba mediante cromatografía en columna para dar 0,82 g de aceite incoloro **C4**.

- 20 (5) Preparación del compuesto **C5**

A una solución de **C4** (0,512 g, 1,40 mmol) disuelto en DCM (50 ml) y piridina (0,35 ml, 4,33 mmol) y enfriada en un baño de hielo se añadió bromuro de acetilo (0,21 ml, 2,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se dejó calentar hasta temperatura ambiente.

- 25 La mezcla se vertió en éter dietílico y se lavó con HCl 1N (3 veces), bicarbonato sódico saturado (3 veces), agua destilada (1 vez) y salmuera (1 vez) y a continuación se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se retiró bajo vacío para dar 0,517 g de aceite rosa **C5**.

(6) Síntesis del compuesto **4**

- 30 A una solución de **C5** (0,167 g, 0,394 mmol) en 1-propanol (25 ml) se añadió Pd al 10%/C (20 mg) humedecido con 1-propanol, y se trató bajo hidrógeno a 1,93 bares (28 psi). Después de 1 hora el Pd/C se retiró y se reemplazó por otra porción de Pd al 10%/C (20 mg) humedecido con 1-propanol, y se trató de nuevo bajo hidrógeno a 1,93 bares (28 psi) durante 3 horas. El Pd/C se retiró mediante filtración y el disolvente se retiró bajo vacío, la mezcla se purificó a continuación mediante cromatografía en columna para dar 90 mg de aceite incoloro **4**.

Alternativamente, el compuesto **4** puede prepararse como en el siguiente ejemplo.

Ejemplo 4B. Compuesto **4**: Éster propílico de ácido [4-[(*N,N*-dietilcarbamoil)metoxi]-3-propoxifenil]acético

- 35 (1) Preparación del Compuesto **C1** (Fórmula (IV) R^1 = propilo)

A una solución de catecol (100,1 g, 0,91 mol) disuelto en acetona (1 l) se añadió lentamente carbonato potásico (125,1 g, 0,91 mol) con agitación vigorosa; se añadió 1-bromopropano (90,0 ml, 0,92 mol) mientras se calentaba y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche.

- 40 Una vez que la reacción se enfriaba hasta temperatura ambiente y el carbonato potásico se retiraba mediante filtración, el disolvente se retiraba bajo vacío. El producto se diluyó a continuación con éter dietílico, se lavó con agua destilada (4 veces) y a continuación se extrajo en NaOH 1N. La capa acuosa se recogió y se acidificó hasta pH ~1 con HCl 6N y el producto se extrajo en éter dietílico, se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se retiró bajo vacío. El producto se purificó a través de un bloque de gel de sílice de 15,2 cm (6 pulgadas), lavando con acetato de etilo al 10%/hexano, y el disolvente se retiró bajo vacío para dar 45 g (0,30 mol, 32% de rendimiento) de sólido de color hueso **C1**.
- 45

TLC (sílice, EtOAc al 20%/hexano) R_f 0,67; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0,90 (t, 3H), 1,64 (q, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,61-6,81 (m, 4H), 8,70 (s, 1H).

(2) Preparación del compuesto **C2** (Fórmula (V) R¹ = propilo)

5 A una mezcla de **C1** (100 g, 0,657 mol) y ácido glioxílico (solución al 50% en agua) (67 ml, 0,648 mol) en 1 l de agua destilada enfriada en un baño de hielo se añadió lentamente a través de un embudo de adición una solución de NaOH al 10% (52 g de NaOH en 500 ml de agua desionizada, 1,30 mol). La mezcla se agitó durante la noche mientras se calentaba lentamente hasta temperatura ambiente.

10 La mezcla de reacción se calentó con acetato de etilo (4 veces), la porción acuosa se recogió y se acidificó con HCl 6N hasta pH ~3 y el producto se extrajo a continuación en acetato de etilo (3 veces). El acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se retiró bajo vacío para dar 70 g (0,31 mol, 47% de rendimiento) de un sólido rosa claro **C2**.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0,90 (t, 3H), 1,64 (q, 2H), 3,79 (t, 2H), 4,79 (s, 1H), 5,58 (sa, 1R), 6,63-6,71 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 12,3 (sa, 1H).

(3) Preparación del compuesto **C3** (Fórmula (IIb) R¹ y R⁴ = propilo)

15 A una solución de **C2** (70 g, 0,289 mol) disuelto en un exceso de 1-propanol (550 ml) se añadió PPTS (7,5 g, 29,8 mmol) y se calentó a 50°C durante la noche.

20 El volumen de 1-propanol se redujo bajo vacío, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1N (3 veces), solución saturada de bicarbonato sódico (3 veces) y salmuera (1 vez) y a continuación se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se retiró bajo vacío y la mezcla se purificó a continuación mediante cromatografía en columna para dar 55 g (0,20 mol, 71% de rendimiento) de un sólido de color hueso **C3**.

TLC (sílice, EtOAc al 50%/hexano) R_f 0,56; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0,69 (t, 3H), 0,89 (t, 3H), 1,43 (q, 2H), 1,64 (q, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,89 (t, 2H), 4,89 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 6,63-6,69 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

(4) Preparación del compuesto **C4** (Fórmula (III) R¹ y R⁴ = propilo, R² y R³ = etilo)

25 Se añadió lentamente carbonato potásico (95 g, 0,69 mol) a una solución de **C3** (85 g, 0,32 mol) disuelto en acetona (500 ml). A continuación, la mezcla se calentó hasta 60°C, después de agitar durante 1 hora, se añadió 2-cloro-*N,N*-dietilacetamida (43,5 ml, 0,32 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 48 horas.

Cuando la reacción era completa, el carbonato potásico se retiraba mediante filtración y el disolvente se retiraba bajo vacío, la mezcla se purificaba mediante cromatografía en columna para dar 50 g (0,13 mol, 46% de rendimiento) de aceite incoloro **C4**.

30 TLC (sílice, EtOAc al 50%/hexano) R_f 0,18; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0,70 (t, 3H), 0,87-0,96 (m, 6H), 1,03-1,09 (m, 3H), 1,44 (q, 2H), 1,64 (q, 2H), 3,17-3,26 (m, 4H), 3,82 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,95 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,92 (s, 1H).

(5) Preparación del compuesto **C5**

35 A una solución de **C4** (50 g, 0,13 mol) disuelto en DCM (600 ml) y piridina (30 ml, 0,37 mol) y enfriada en un baño de hielo se añadió bromuro de acetilo (20 ml, 0,27 mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche mientras se calentaba lentamente hasta temperatura ambiente.

40 El disolvente se redujo bajo vacío y a continuación se diluyó con éter dietílico y se lavó con HCl 1N (5 veces), bicarbonato sódico saturado (4 veces) y salmuera (1 vez) y a continuación se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se retiró bajo vacío para dar un aceite amarillo, que a continuación se purificó mediante cromatografía en columna para dar 50 g (0,12 mol, 91% de rendimiento) de un aceite amarillo **C5**.

TLC (sílice, EtOAc al 50%/hexano) R_f 0,31; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0,70 (t, 3H), 0,87-0,96 (m, 6H), 1,03-1,09 (m, 3H), 1,44 (q, 2H), 1,64 (q, 2H), 2,02 (s, 3H), 3,17-3,26 (m, 4H), 3,84 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 5,73 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,99 (s, 1H).

(6) Síntesis del compuesto **4**

45 A una solución de **C5** (50 g, 0,12 mol) en 1-propanol (200 ml) se añadió Pd al 10%/C (5 g) humedecido con 1-

propanol, y se trató bajo hidrógeno a 2,21 bares (32 psi) durante 48 horas con remoción. El Pd/C se retiró y se reemplazó por otra porción de Pd al 10%/C (2 g) humedecido con 1-propanol, y se trató de nuevo bajo hidrógeno a 2,07 bares (30 psi) durante 4 horas con remoción. El Pd/C se retiró mediante filtración a través de un filtro Millipore y el disolvente se retiró bajo vacío, el producto se purificó a continuación mediante cromatografía en columna para dar 38 g (0,10 mol, 87% de rendimiento) de aceite incoloro **4**.

TLC (sílice, EtOAc al 50%/hexano) R_f 0,41; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0,78 (t, 3H), 0,86-0,96 (m, 6H), 1,06 (t, 3H), 1,49 (q, 2H), 1,64 (q, 2H), 3,17-3,26 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,65-6,79 (m, 2H), 6,80 (s, 1H).

HPLC (RP, acetonitrilo al 10-70%/agua, elución de 6 minutos, 214 nm) tiempo de retención 4,75 min, 100% de pureza mediante HPLC.

Ejemplo 5. Compuesto **5**: Éster etílico de ácido [4-[(*N,N*-dipropilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético

Usando el procedimiento del Ejemplo 2, sustituyendo la 2-cloro-*N,N*-dietilacetamida por 2-cloro-*N,N*-dipropilacetamida, se preparó el compuesto **5** (54% de rendimiento).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0,69-0,80 (m, 6H), 1,09 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 1,37-1,47 (m, 4H), 3,09-3,17 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,904,02 (m, 4H), 4,66 (s, 2H), 6,65 (m, 2H), 6,78 (s, 1H). HPLC (RP, acetonitrilo al 30-90%/agua, elución de 6 min, detección a 214 nm) tiempo de retención 3,20 min., 97% de pureza por HPLC.

Ejemplo 6. Compuesto **6**: Éster propílico de ácido [4-[(*N,N*-dipropilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético

Usando el procedimiento del Ejemplo 1, sustituyendo la 2-cloro-*N,N*-dietilacetamida por 2-cloro-*N,N*-dipropilacetamida, se preparó el compuesto **6** (51% de rendimiento)

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0,81-0,91 (m, 9H), 1,36 (t, 3H), 1,46-1,66 (m, 6H), 3,20-3,29 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,994,07 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 6,77 (m, 2H), 6,91 (s, 1H). HPLC (RP, acetonitrilo al 30-90%/agua, elución de 6 min, detección a 214 nm) tiempo de retención 3,57 min., 100% de pureza por HPLC.

Ejemplo 7. Compuesto **7**: Éster propílico de ácido [4-[(*N*-etil-*N*-metilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético

Usando el procedimiento del Ejemplo 1, sustituyendo la 2-cloro-*N,N*-dietilacetamida por 2-cloro-*N*-etil-*N*-metilacetamida, se preparó el compuesto **7** (88% de rendimiento).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0,89 (t, 3H), 1,28 (dt, 3H), 1,36 (t, 3H), 1,60 (q, 2H), 2,92 (d, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,99-4,07 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 6,79 (m, 2H), 6,91 (s, 1H). HPLC (RP, acetonitrilo al 30-90%/agua, elución 6 min, detección a 214 nm) tiempo de retención 2,45 min., 99% de pureza por HPLC.

Ejemplo 8. Compuesto **8**: Éster etílico de ácido [4-[(*N*-etil-*N*-propilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético

Usando el procedimiento del Ejemplo 2, sustituyendo la 2-cloro-*N,N*-dietilacetamida por 2-cloro-*N*-etil-*N*-propilacetamida, se preparó el compuesto **8** (64% de rendimiento).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0,88 (m, 3H), 1,05 (t, 15H), 1,21 (m, 4,5H), 1,36 (t, 3H), 1,47-1,65 (m, 2H), 3,21-3,41 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 4,00-4,14 (m, 4H), 4,77 (d, 2H), 6,77 (m, 2H), 6,90 (s, 1H). HPLC (RP, acetonitrilo al 30-90%/agua, elución de 6 min, detección a 214 nm) tiempo de retención 2,81 min., 95% de pureza por HPLC.

Ejemplo 9. Compuesto **9**: Éster propílico de ácido [4-[(*N*-etil-*N*-propilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético

Usando el procedimiento del Ejemplo 1, sustituyendo la 2-cloro-*N,N*-dietilacetamida por 2-cloro-*N*-etil-*N*-propilacetamida, se preparó el compuesto **9** (92% de rendimiento).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0,89 (m, 6H), 1,12 (dt, 3H), 1,36 (t, 3H), 1,47- 0,167 (m, 4H), 3,21-3,39 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 4,77 (d, 2H), 6,79 (m, 2H), 6,91 (s, 1H). HPLC (RP, acetonitrilo al 30-90%/agua, elución de 6 min, detección a 214 nm) tiempo de retención 2,95 min., 100% de pureza por HPLC.

Ejemplo 10: Compuesto **10**: Éster propílico de ácido [4-[(*N,N*-dimetilcarbamoil)metoxi]-3-propoxifenil]acético

(1) Preparación de Éster propílico de ácido 2-[4-[(*N,N*-dimetilcarbamoil)metoxi]-3-propoxifenil]-2-hidroxiacético (10-D**)**

Usando el procedimiento del Ejemplo 4B subparte (4) con los reaccionantes compuesto **C** (2,49 g, 9,28 mmol),

acetona (60 ml), carbonato potásico (2,55 g, 18,5 mmol) y *N,N*-dimetilacetamida (1,42 g, 11,5 mmol), se preparó el compuesto **10-D** (1,4 g).

TLC (sílice, EtOAc al 50%/hexano) R_f 0,11; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0,71(t, 3H), 0,89 (t, 3H), 1,44 (q, 2H), 1,65 (q, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,91(s, 3H), 3,80-3,91 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 4,95 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,91 (s, 1H).

(2) Preparación de Éster propílico de ácido 2-[4-[(*N,N*-dimetilcarbamoil)metoxi]-3-propoxifenil]-2-acetoxiacético (10-E**)**

Usando el procedimiento del Ejemplo 4B subparte (5) con los reaccionantes compuesto **10-D** (1,4 g, 3,96 mmol), DCM (100 ml), piridina (1,0 ml, 12,4 mmol) y bromuro de acetilo (0,55 ml, 7,44 mmol), se preparó el compuesto **10-E** (1,4 g)

TLC (sílice, EtOAc al 50%/hexano) R_f 0,20; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0,71(t, 3H), 0,89 (t, 3H), 1,44 (q, 2H), 1,65 (q, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,91(s, 3H), 3,84 (t, 2H), 3,95 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,95 (d, 1H), 5,68 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,95 (s, 1H).

(3) Síntesis del compuesto 10

Tratando el compuesto **10-E** con hidrógeno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4B subparte (6), se preparó el compuesto **10** como un sólido blanco (0,80 g, 2,37 mmol).

TLC (sílice, EtOAc al 50%/hexano) R_f 0,17; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0,71(t, 3H), 0,89 (t, 3H), 1,44 (q, 2H), 1,65 (q, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,91(s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,79 (s, 1H). HPLC (RP, acetonitrilo al 10-70%/agua, elución de 6 minutos, 214 nm) tiempo de retención 4,23 min, 99,2% de pureza por HPLC.

Ejemplo 11. Compuesto 11: Éster propílico de ácido [4-[(*N*-etil-*N*-propilcarbamoil)metoxi]-3-propoxifenil]acético

(1) Preparación de Éster propílico de ácido 2-[4-[(*N*-etil-*N*-propilcarbamoil)metoxi]-3-propoxifenil]-2-hidroxiacético (11-D**)**

Usando el procedimiento del Ejemplo 4B subparte (4) con los reaccionantes compuesto **C** (2,43 g, 9,06 mmol), acetona (60 ml), carbonato potásico (2,50 g, 18,1 mmol) y 2-cloro-*N*-etil-*N*-propilacetamida (1,94 g, 11,9 mmol), se preparó el compuesto **11-D** (1,75 g).

TLC (sílice, EtOAc al 50%/hexano) R_f 0,28; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0,67-0,79 (m, 6H), 0,87-0,99 (m, 3H), 1,00-1,07 (m, 3H), 1,40-1,47 (m, 4H), 1,65 (q, 2H), 3,11-3,31 (m, 4H), 3,82 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,66 (d, 2H), 4,94 (d, 1H), 5,85 (d, 1R), 6,74 (d, 1H), 6,77 (d, 1R), 6,92 (s, 1H).

(2) Preparación de Éster propílico de ácido 2-[4-[(*N*-etil-*N*-propilcarbamoil)metoxi]-3-propoxifenil]-2-acetoxiacético (11-E**)**

Usando el procedimiento del Ejemplo 4B subparte (5) con los reaccionantes compuesto **11-D** (1,70 g, 4,29 mmol), DCM (100 ml), piridina (1,0 ml, 12,4 mmol) y bromuro de acetilo (0,60 ml, 4,77 mmol), se preparó el compuesto **11-E** (2,0 g).

TLC (sílice, EtOAc al 50%/hexano) R_f 0,49; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0,67-0,79 (m, 6H), 0,87-0,92 (m, 3H), 1,00-1,07 (m, 3H), 1,43-1,46 (m, 4H), 1,65 (q, 2H), 2,03 (s, 3H), 3,11-3,31 (m, 4H), 3,83 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,72 (d, 2H), 5,72 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,92 (s, 1H).

(3) Síntesis del compuesto 11

Tratando el compuesto **11-E** con hidrógeno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4B subparte (6), se preparó el compuesto **11** como un aceite incoloro (0,95 g, 2,50 mmol).

TLC (sílice, EtOAc al 50%/hexano) R_f 0,49; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0,70-0,80 (m, 6H), 0,87-0,95 (m, 4,5H), 1,05 (t, 1,5H), 1,45-1,52 (m, 4H), 1,52-1,65 (m, 2H), 3,11-3,27 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,64 (d, 2H), 6,64-6,67 (q, 2H), 6,79 (s, 1H). HPLC (RP, acetonitrilo al 10-70%/agua, elución de 6 minutos, 214 nm) tiempo de retención 5,26 min, 100% de pureza por HPLC.

Ejemplo 12. Compuesto **12**: Éster propílico de ácido [4-[(*N,N*-dipropilcarbamoil)metoxi]-3-propoxifenil]acético

(1) Preparación de Éster propílico de ácido 2-[4-[(*N,N*-dipropilcarbamoil)metoxi]-3-propoxifenil]-2-hidroxiacético (**12-D**)

- 5 Usando el procedimiento del Ejemplo 4B subparte (4) con los reaccionantes compuesto **C** (2,27 g, 8,46 mmol), acetona (60 ml), carbonato potásico (2,50 g, 18,1 mmol) y 2-cloro-*N,N*-dipropilacetamida (1,65 g, 9,29 mmol), se preparó el compuesto **12-D** (1,0 g).

TLC (sílice, EtOAc al 50%/hexano) R_f 0,36; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 0,67-0,79 (m, 6H), 0,87-0,92 (m, 3H), 1,43-1,46 (m, 4H), 1,65 (q, 2H), 2,03 (s, 3H), 3,11-3,31 (m, 4H), 3,81 (t, 2H), 3,89 (t, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,94 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,91 (s, 1H).

10 (2) Preparación de éster propílico de ácido 2-[4-[(*N,N*-dipropilcarbamoil)metoxi]-3-propoxifenil]-2-acetoxiacético (**12-E**)

Usando el procedimiento del Ejemplo 4B subparte (5) con los reaccionantes compuesto **12-D** (1,70 g, 4,29 mmol), DCM (100 ml), piridina (1,0 ml, 12,4 mmol) y bromuro de acetilo (0,60 ml, 4,77 mmol), se preparó el compuesto **12-E** (1,0 g).

- 15 TLC (sílice, EtOAc al 50%/hexano) R_f 0,57; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 0,67-0,79 (m, 6H), 0,90 (t, 3H), 1,43-1,48 (m, 4H), 1,65 (q, 2H), 2,03 (s, 3H), 3,11-3,31 (m, 4H), 3,83 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 5,72 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,96 (s, 1H).

(3) Síntesis del compuesto **12**

- 20 Tratando el compuesto **12-E** con hidrógeno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4B subparte (6), se preparó el compuesto **12** como un aceite incoloro (0,80 g, 2,03 mmol).

TLC (sílice, EtOAc al 50%/hexano) R_f 0,63; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 0,69-0,80 (m, 9H), 0,89 (t, 3H), 1,36-1,51 (m, 2H), 1,64 (q, 2H), 3,08-3,17 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,89 (t, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,64-6,69 (m, 2H), 6,79 (s, 1H). HPLC (RP, acetonitrilo al 10-70%/agua, elución de 6 minutos, 214 nm) tiempo de retención 5,45 min, 100% de pureza por HPLC.

- 25 Ejemplo 13. Compuesto **13**: Éster propílico de ácido [4-[(*N*-etil-*N*-metilcarbamoil)metoxi]-3-propoxifenil]acético

(1) Preparación de Éster propílico de ácido 2-[4-[(*N*-etil-*N*-metilcarbamoil)metoxi]-3-propoxifenil]-2-hidroxiacético (**13-D**)

- 30 Usando el procedimiento del Ejemplo 4B subparte (4) con los reaccionantes compuesto **C** (2,26 g, 8,42 mmol), acetona (60 ml), carbonato potásico (2,50 g, 18,1 mmol) y 2-cloro-*N*-etil-*N*-metilacetamida (1,26 g, 9,29 mmol), se preparó el compuesto **13-D** (1,6 g).

TLC (sílice, EtOAc al 50%/hexano) R_f 0,16; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 0,71 (t, 3H), 0,91 (q, 4,5H), 1,06 (t, 1,5H), 1,45 (q, 2H), 1,65 (q, 2H), 2,80 (d, 3H), 3,20-3,28 (m, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,95 (d, 1H), 5,73 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,96 (s, 1H).

35 (2) Preparación de Éster propílico de ácido 2-[4-[(*N*-etil-*N*-metilcarbamoil)metoxi]-3-propoxifenil]-2-acetoxiacético (**13-E**)

Usando el procedimiento del Ejemplo 4B subparte (5) con los reaccionantes compuesto **13-D** (1,60 g, 4,35 mmol), DCM (100 ml), piridina (1,0 ml, 12,4 mmol) y bromuro de acetilo (0,60 ml, 4,77 mmol), se preparó el compuesto **13-E** (1,9 g).

- 40 TLC (sílice, EtOAc al 50%/hexano) R_f 0,25; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 0,71 (t, 3H), 0,91 (q, 4,5H), 1,06 (t, 1,5H), 1,45 (q, 2H), 1,65 (q, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 3,20-3,28 (m, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 5,73 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,96 (s, 1H).

(3) Síntesis del compuesto **13**

Tratando el compuesto **13-E** con hidrógeno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4B subparte (6), se preparó el compuesto **13** como un aceite incoloro (1,5 g, 4,27 mmol).

TLC (sílice, EtOAc al 50%/hexano) Rf 0,28; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 0,78 (t, 3H), 0,90 (m, 4,5H), 1,05 (t, 1,5H), 1,48 (q, 2H), 1,64 (q, 2H), 2,80 (d, 3H), 3,20-3,28 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,89 (t, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,65-6,69 (m, 2H), 6,79 (s, 1H). HPLC (RP, acetonitrilo al 10-70%/agua, elución de 6 minutos, 214 nm) tiempo de retención 4,47 min, 99% de pureza por HPLC.

5 Ejemplo 14. Compuesto **14**: Éster etílico de ácido [4-[(N-etil-N-propilcarbamoil)metoxi]-3-propoxifenil]acético

El compuesto **11** (0,201 g, 0,510 mmol) se saponificó al disolver en MeOH:agua desionizada (1:1) (10 ml). Mientras la mezcla se sumergía en un baño de hielo, se añadía NaOH 0,1N (5,1 ml, 0,51 mmol) y la mezcla se agitaba durante la noche, se diluía con agua desionizada y se lavaba con DCM. La porción acuosa se acidificó con HCl 1N y el producto se extrajo en DCM y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se retiró bajo vacío.

- 10 El producto ácido se redisolvió en etanol (20 ml), se añadió ácido sulfúrico (2 gotas) y la mezcla se calentó hasta 110°C durante la noche. El disolvente se retiró bajo vacío y el producto se purificó a continuación mediante cromatografía en columna, para dar el compuesto **14** como un aceite incoloro (170 mg, 0,465 mmol).

- 15 TLC (sílice, EtOAc al 50%/hexano) Rf 0,59; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,82 (q, 3H), 0,94-1,20 (m, 9H), 1,52 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 3,22 (d, 2H), 3,34 (q, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 4,07 (q, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,76 (s, 12H), 6,81 (d, 1H). HPLC (RP, acetonitrilo al 10-70%/agua, elución de 6 minutos, 214 nm) tiempo de retención 4,88 min, 95% de pureza por HPLC.

Ejemplo 15. Compuesto de comparación propanid: éster propílico de ácido [4-[(N,N-dietilcarbamoil)metoxi]-3-metoxifenil]acético

(1) Preparación de éster propílico de ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético (**15-A**)

- 20 Se disolvió alcohol 4-hidroxi-3-metoxifenilico (Sigma-Aldrich) en 1-propanol anhidro. A esta solución se añadieron ~5 gotas de ácido sulfúrico concentrado y la solución se calentó a 100°C durante 3-5 horas en un tubo de presión. Cuando la reacción era completa, el 1-propanol se retiraba bajo presión reducida, el aceite resultante se diluía con acetato de etilo y se lavaba con solución saturada de bicarbonato sódico, agua destilada y a continuación salmuera. La solución se secó sobre sulfato magnésico y se filtró y el disolvente se retiró bajo presión reducida, dando **15-A**
- 25 como un aceite rojo con un rendimiento casi cuantitativo.

^1H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 0,77 (3H, t, CH_3), 1,47 (2H, q, CH_2), 3,44 (2H, s, ArCH_2CO), 3,65 (3H, s, OCH_3), 3,89 (2H, t, OCH_2), 6,60 (2H, m, ArH), 6,73 (1H, s, ArH), 8,79 (1H, s, ArOH).

(2) Preparación de éster propílico de ácido [4-[(N,N-dietilcarbamoil)metoxi]-3-metoxifenil]acético

- 30 Se disolvió éster propílico de ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético (**15-A**) en acetona. Se añadieron a la solución 2 equivalentes de K_2CO_3 , seguido por 1,2 equivalentes de 2-cloro-N,N-dietilacetamida. Bajo agitación vigorosa, la suspensión se calentó hasta reflujo (60°C) durante ~15 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente restante se retiró bajo presión reducida, dando un rendimiento de 95% de un aceite amarillo oscuro. El producto oleoso se purificó mediante cromatografía en columna en sílice para producir el compuesto del epígrafe.

- 35 ^1H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 0,78 (3H, t, CH_3), 0,94 (3H, t, CH_3), 1,05 (3H, t, CH_3), 1,49 (2H, q, CH_2), 3,20 (4H, m, CH_2 de N-etilo), 3,49 (2H, s, ArCH_2CO), 3,66 (3H, s, OCH_3), 3,90 (2H, t, OCH_2), 4,63 (2H, s, OCH_2CO), 6,72 (2H, m, ArH), 6,80 (1H, s, ArH)

Ejemplo 16. Lo siguiente ilustra formas de dosificación farmacéuticas representativas, que contienen un compuesto de la invención, "compuesto X".

40

<u>(i) Inyección 1</u>	<u>% en peso</u>
'Compuesto X'	2,0
aceite de soja	10,0
fosfátido de huevo	1,2
glicerol	2,25
dihidrato de edetato sódico	0,0055
hidróxido sódico	c. s.
agua para inyección	hasta 100

<u>(ii) Inyección 2</u>	<u>% en peso</u>
'Compuesto X'	1,0
aceite de soja	5,0
aceite de coco fraccionado	5,0
fosfátido de huevo	1,2
glicerol	2,25
dihidrato de edetato sódico	0,0055
hidróxido sódico	c. s.
agua para inyección	hasta 100

<u>(iii) Inyección 3</u>	<u>% en peso</u>
'Compuesto X'	1,0% p/v
N-metilpirrolidinona	30% p/v
propilenglicol	40% p/v
agua para inyección	

5

<u>(iv) Inyección 4</u>	<u>% en peso</u>
'Compuesto X'	2,0% p/v
N-metilpirrolidinona	30% p/v
propilenglicol	40% p/v

agua para inyección

<u>(v) Inyección 5</u>	<u>% en peso</u>
'Compuesto X'	1,0
aceite de soja	1,0-3,0
lecitina	1,2
glicerol	2,25
hidróxido sódico	c. s.
agua para inyección	hasta 100

<u>(vi) Inyección 6</u>	<u>% en peso</u>
'Compuesto X'	1,0 p/v
aceite de soja	10,0% p/v
aceite de cártamo	10,0% p/v
fosfátidos de huevo	1,2% p/v
glicerol	2,5% p/v
hidróxido sódico	c. s.
agua para inyección	

<u>(vii) Inyección 7</u>	<u>% en peso</u>
'Compuesto X'	1,0 p/v
aceite de soja	10,0% p/v
fosfátidos de huevo	1,2% p/v
glicerol	2,5% p/v
hidróxido sódico	c. s.
agua para inyección	

(vi) Inyección 8 % en peso

'Compuesto X'	1,0 p/v
aceite de soja	30% p/v
fosfatidilcolina de yema de huevo	1,2% p/v
glicerol	1,67% p/v
hidróxido sódico	c. s.
agua para inyección	

(ix) Inyección 9 % en peso

'Compuesto X'	4,0 p/v
aceite de soja	20% p/v
lecitina	2,4% p/v
glicerol	2,5% p/v
ácido oleico	0,03% p/v
hidróxido sódico 0,1 N	c. s. hasta pH 8
agua para inyección	

(x) Inyección 10 % en peso

'Compuesto X'	10,0 p/v
triglicérido caprílico/cáprico	10,0% p/v
fosfátidos de huevo	1,2% p/v
glicerol	2,5% p/v
hidróxido sódico	c. s.
agua para inyección	

(ii) Inyección 11 % en peso

'Compuesto X'	5,0 p/v
triglicérido caprílico/cáprico	15,0% p/v
fosfátidos de huevo	1,2% p/v
glicerol	2,5% p/v
hidróxido sódico	c. s.
agua para inyección	

(xii) Inyección 12 % en peso

'Compuesto X'	10 p/v
Miglyol®810	5,0-10,0% p/v
fosfátidos de yema de huevo	0,5-1,0% p/v
glicerol	0,1% p/v
DMPG	2,25% p/v
hidróxido sódico	c. s.
agua para inyección	

5

Las formulaciones anteriores pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una formulación de compuesto 1 de acuerdo con la Inyección 9 se preparó mediante el siguiente procedimiento.

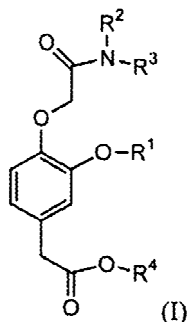
10 Una mezcla de L- α -fosfatidilcolina al 60% (lecitina) (2,40 g), glicerol (98%) (2,50 g), (ambos de Sigma-Aldrich), ácido oleico (99%) (0,03 g) (Fluka-Sigma-Aldrich, Buchs, Suiza) y agua desionizada (71,1 g) se calentó a 60°C hasta que se disolvía completamente dando una solución opaca. El pH se ajustó hasta pH 8 mientras la solución todavía estaba caliente mediante la adición de NaOH 0,1 N. Una mezcla de compuesto 1 (4,0 g) y aceite de soja (Sigma-Aldrich) (20,0 g) se calentó hasta 60°C hasta que fuera miscible y a continuación se añadió a la primera mezcla. La solución se agitó brevemente a 60°C y a continuación se transfirió a un vaso de precipitados y se agitó con un

15 homogeneizador de tejidos Polytron durante 5 minutos a velocidad máxima para proporcionar una solución premezclada.

20 Un microfluidizador (Microfluidics Corp., Newton, MA, modelo nº 110S) se lavó con isopropanol y a continuación agua desionizada. El microfluidizador se cebó con una cantidad mínima de la solución premezclada. El depósito del microfluidizador se cargó con la solución premezclada y la solución se hizo circular a través de la cámara de mezclado durante 30 s a presión máxima [~82,76-103,45 bares (~12000-15000 psi)]. Las primeras ~10 gotas de solución microfluidizada se recogieron y se descartaron, y a continuación todas las fracciones subsiguientes se recogieron en un vial de vidrio.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 en el que:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C_2-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), cicloalquil(C_3-C_6)-alquilo(C_1-C_6), fenilo y bencilo;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6) y alquinilo (C_2-C_6), o R^2 y R^3 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ligados, forman un anillo heterocíclico que tiene de 5 a 7 átomos; y

R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6) y alquinilo (C_2-C_6);

con la condición de que la suma de los átomos de carbono en R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sea mayor que 7.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6) y alquinilo (C_2-C_6).

15 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^1 es etilo o propilo.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6) y alquinilo (C_2-C_6).

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R^2 y R^3 son cada uno independientemente alquilo (C_1-C_4).

20 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^4 es alquilo (C_1-C_4).

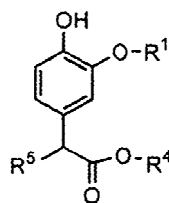
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es alquilo (C_2-C_4); R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente alquilo (C_1-C_4); y la suma del número de átomos de carbono en R^1 , R^2 , R^3 y R^4 varía de 8 a 12.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R^1 es etilo o propilo; R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo; y la suma del número de átomos de carbono en R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es 9, 10 u 11.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R^2 y R^3 son cada uno etilo y R^4 es propilo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es éster propílico de ácido [4-[(N,N-dietilcarbamoil)metoxi]-3-etoxifenil]acético.

11. Un compuesto de fórmula (II):



(II)

en el que R¹ es etilo, R⁴ es propilo y R⁵ es hidrógeno.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 13. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende además un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en otro agente hipnótico sedante, un analgésico y un agente paralizante.

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende además un analgésico.

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el analgésico es un opioide.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para el uso en una terapia médica.

10 17. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para preparar un medicamento útil para inducir o mantener anestesia o sedación en un mamífero.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el medicamento comprende además un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en otro agente hipnótico sedante, un analgésico y un agente paralizante.

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el medicamento comprende además un analgésico.

15 20. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el analgésico es un opioide.

FIG. 1

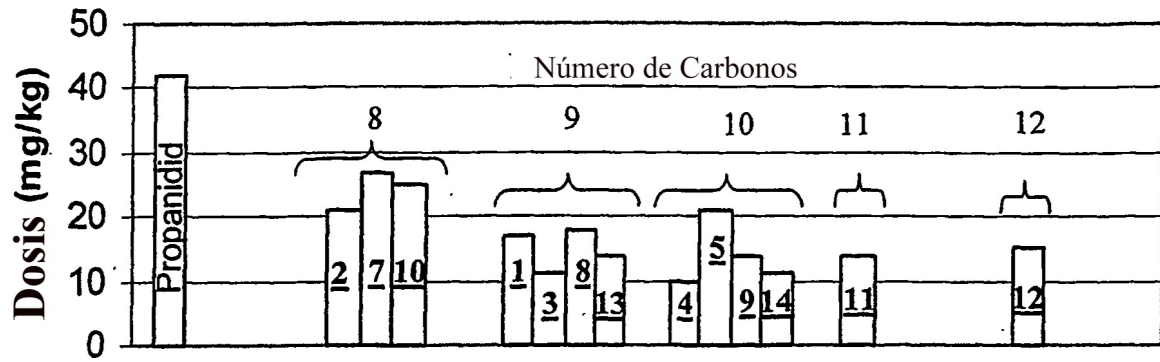


FIG. 2

