

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 824**

51 Int. Cl.:  
**C07C 39/06** (2006.01)  
**C07C 39/27** (2006.01)  
**C07C 271/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08769340 .4**  
96 Fecha de presentación: **08.05.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2152651**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.02.2010**

54 Título: **Compuestos terapéuticos**

30 Prioridad:  
**09.05.2007 US 928345 P**  
**09.05.2007 US 928416 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.05.2012**

73 Titular/es:  
**PHARMACOFORE, INC.**  
**75 SHOREWAY ROAD, SUITE D**  
**SAN CARLOS, CA 94070, US**

72 Inventor/es:  
**JENKINS, Thomas, E.**

74 Agente/Representante:  
**Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 380 824 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos terapéuticos

5 **Antecedentes de la invención**

Propofol (2,6-diisopropilfenol) es un agente sedante/hipnótico intravenoso utilizado ampliamente para la inducción y el mantenimiento de una anestesia general, la sedación de pacientes con enfermedades críticas y la sedación procesual (*p. ej.*, endoscopia). Véase Langly, M. S. y Heel, R. C. *Drugs*, **1988**, 35, 334-372. Propofol es sólo escasamente soluble en agua y actualmente se comercializa en una emulsión de lípidos basada en aceite de soja al 10%, similar a formulaciones utilizadas para la nutrición parenteral.

Propofol es un agonista de GABA<sub>A</sub> que activa múltiples subtipos de receptores GABA<sub>A</sub> que son canales de iones que transportan aniones cloro a través de las membranas celulares, al sistema nervioso central. A pesar de que propofol es aquiral, mezclas racémicas de un cierto número de dialquil-fenoles son agonistas conocidos del receptor GABA<sub>A</sub> (James *et al.*, *J. Med. Chem.* 23, 1350, 1980; Krasowski *et al.*, *J. Pharmacol. & Exp. Therapeutics* 297, 338, 2001). James *et al.*, informan que han encontrado que propofol es superior en su perfil global a otros análogos evaluados.

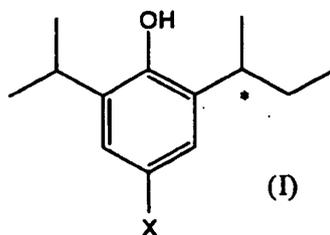
El propofol se prefiere por muchos médicos debido a sus excelentes perfiles farmacocinéticos, farmacodinámicos, de emergencia y recuperación. Sin embargo, efectos secundarios indeseados (*p. ej.* depresión respiratoria, síndrome de ICU, dolor por inyección y efectos hemodinámicos) producidos en o próximos a la dosis terapéutica limitan mucho su utilidad en múltiples estipulaciones clínicas. De particular preocupación son los efectos hemodinámicos. La administración de propofol, particularmente en forma de bolo, produce a menudo disminuciones en la presión sanguínea sin un incremento compensatorio en el ritmo cardíaco. Una diversidad de afecciones clínicas es incompatible con el uso de propofol debido a consecuencias hemodinámicas indeseadas y potencialmente nocivas. Ejemplos de afecciones de este tipo incluyen enfermedad cardiovascular tal como la enfermedad arterial coronaria, cardiomiopatía, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad cardíaca valvular y enfermedad cardíaca congénita. La hipertensión crónica, la enfermedad cerebrovascular, la lesión cerebral y la edad avanzada pueden hacer difícil o problemático el uso de propofol debido a sus propiedades hemodinámicas. Pacientes con una pérdida aguda de sangre, deshidratación o infección grave, incluidos aquellos con choque hemorrágico, choque hipovolémico o choque séptico, pueden ser expuestos a un riesgo excesivo en los casos en los que se emplee propofol. Las propiedades hemodinámicas de propofol pueden limitar su uso en pacientes que reciben otras medicaciones o tratamientos tales como anestesia raquídea, anestesia epidural o medicaciones vasoactivas.

James *et al.*, 1980, *J. Chem. Med.*, Vol. 23, págs. 1350-1357 describe estudios de un cierto número de alquil-fenoles, incluido propofol (2,6-diisopropilfenilo) (véase el compuesto 25 en el Esquema I, en la página 1351) y 2-sec-butil-6-isopropilfenol racémico (véase el compuesto 26 en el Esquema I, en la página 1351) en calidad de agentes anestésicos intravenosos.

40 **Sumario de la invención**

La invención proporciona compuestos terapéuticos que demuestran una actividad farmacológica similar o mejorada en comparación con propofol junto con un perfil hemodinámico mejorado. Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona un estereoisómero (-) de fórmula (I):

45



en donde X es H o F, o una sal del mismo.

50 La invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un soporte farmacéuticamente aceptable.

Se describe también en esta memoria un método para tratar náuseas, vómitos, migraña, afecciones neurodegenerativas del sistema nervioso (*p. ej.* enfermedad de Friedrich, enfermedad de Parkinson, enfermedad de

- 5 Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS – siglas en inglés), esclerosis múltiple (MS – siglas en inglés), enfermedad de Pick, etc.), trauma al sistema nervioso central (*p. ej.* fractura de cráneo y su edema resultante, concusión, contusión, hemorragias cerebrales, lesiones axonales difusas, hematoma subdural y epidural y lesión de la médula espinal (*p. ej.* lesión mecánica debida a compresión o flexión de la médula espinal),
- 10 ataques (*p. ej.* ataques epilépticos) o una enfermedad asociada a radicales libres (*p. ej.* lesión por isquemia-reperusión, enfermedades inflamatorias, lupus eritematoso sistémico, infarto de miocardio, apoplejía, hemorragia traumática, formación de cataratas, uveitis, enfisema, úlceras gástricas, neoplasia, enfermedad por radiación, etc.) en un animal, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 También se describe en esta memoria un método para inducir o mantener una anestesia general en un animal, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 También se describe en esta memoria un método para fomentar la sedación en un animal, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 También se describe en esta memoria un método para tratar una migraña en un animal, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 También se describe en esta memoria un método para tratar el insomnio en un animal, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 También se describe en esta memoria un método para tratar el abandono a la adicción en un animal, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 También se describe en esta memoria un método para agonizar un receptor de GABA, que comprende poner en contacto el receptor (*in vitro* o *in vivo*) con una cantidad eficaz de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 También se describe en esta memoria un método para agonizar un receptor GABA en un animal, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 La invención proporciona también un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la terapia médica.
- 55 La invención proporciona también el uso de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para tratar náuseas, vómitos, migraña, afecciones neurodegenerativas del sistema nervioso (*p. ej.* enfermedad de Friedrich, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), enfermedad de Pick, etc.), trauma al sistema nervioso central (*p. ej.* fractura de cráneo y su edema resultante, concusión, contusión, hemorragias cerebrales, lesiones axonales difusas, hematoma subdural y epidural y lesión de la médula espinal (*p. ej.* lesión mecánica debida a compresión o flexión de la médula espinal), ataques (*p. ej.* ataques epilépticos) o una enfermedad asociada a radicales libres (*p. ej.* lesión por isquemia-reperusión, enfermedades inflamatorias, lupus eritematoso sistémico, infarto de miocardio, apoplejía, hemorragia traumática, formación de cataratas, uveitis, enfisema, úlceras gástricas, neoplasia, enfermedad por radiación, etc.), en un animal.
- 60 La invención proporciona también el uso de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para inducir o mantener una anestesia general en un animal.

La invención proporciona también el uso de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para fomentar la sedación en un animal.

5 La invención proporciona también el uso de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para tratar la migraña en un animal.

La invención proporciona también el uso de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para tratar el insomnio en un animal.

10 La invención proporciona también el uso de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para fomentar un efecto ansiolítico en un animal.

15 La invención proporciona también el uso de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para tratar el abandono a la adicción en un animal.

La invención proporciona también el uso de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para fomentar un efecto anti-emético en un animal.

20 La invención proporciona también el uso de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para preparar un medicamento para agonizar un receptor GABA en un animal.

25 La invención proporciona también procedimientos sintéticos y compuestos intermedios descritos en esta memoria que son útiles para preparar un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

#### **Breve descripción de los dibujos**

30 La Figura 1 muestra los efectos hemodinámicos del estereoisómero (-) de fórmula (I), en que X es H, dosificado a razón de 3 mg/kg en un estudio con cerdos.

La Figura 2 muestra los efectos hemodinámicos de propofol dosificado a razón de 6 mg/kg en un estudio con cerdos.

35 La Figura 3 muestra el efecto sobre la presión sanguínea arterial media (mm de Hg) en cerdos después de la infusión IV (intravenosa) del estereoisómero (-) de fórmula (I), en que X es H, en comparación con propofol.

La Figura 4 muestra el efecto sobre el ritmo cardiaco (latidos por minuto) en cerdos después de infusión IV del estereoisómero (-) de fórmula (I), en que X es H, en comparación con propofol.

#### **Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal del mismo según se define anteriormente en esta memoria.

45 Se ha determinado que la configuración absoluta de un estereoisómero de este tipo es (R).

En una realización, X es H. Cuando X es H, al estereoisómero también se le puede aludir por el nombre (R)-(-)-2-sec-butil-6-isopropilfenol.

50 Comparado con propofol, se ha encontrado que (R)-(-)-2-sec-butil-6-isopropilfenol demuestra un perfil global de actividad sorprendentemente mejorado como un anestésico. Más particularmente, se ha encontrado que el compuesto produce un efecto más potente sobre la actividad anestésica, exhibe un mayor índice terapéutico y conserva un perfil farmacocinético equiparable, *p. ej.* exhibe una tasa de aclaramiento similar. El compuesto también puede producir un efecto menos potente sobre la presión arterial media y el ritmo cardiaco. Además, se piensa que  
55 ensayos clínicos demostrarán que el compuesto provoca menos dolor por inyección que propofol. El dolor por inyección asociado con propofol ha sido correlacionado con la concentración de propofol en la fase acuosa de su vehículo de emulsión de lípidos. Cuando se formula en emulsiones de lípidos idénticas, se ha encontrado que la concentración en fase acuosa de (R)-(-)-2-sec-butil-6-isopropilfenol está significativamente reducida (en más de un 70%) en comparación con propofol.

60 Se ha encontrado también, inesperadamente, que el otro enantiómero de 2-sec-butil-6-isopropilfenol, (S)-(+)-2-sec-butil-6-isopropilfenol, demuestra un perfil hemodinámico mejorado junto con actividades farmacológicas similares o

mejoradas, en comparación con propofol.

Por consiguiente, compuestos de acuerdo con la invención son particularmente útiles para inducir o mantener una anestesia general o fomentar la sedación en un paciente. Son particularmente útiles para anestesiarse pacientes con una elevada susceptibilidad a los efectos hemodinámicos. Pacientes de este tipo incluyen pacientes que padecen enfermedades cardiovasculares tales como la enfermedad arterial coronaria, cardiomiopatía, enfermedad cardíaca valvular y enfermedad cardíaca congénita; pacientes que padecen hipertensión crónica, enfermedad cerebrovascular o lesión cerebral; pacientes de edad avanzada (por ejemplo de más de 50, 60, 70 u 80 años de edad); pacientes con una pérdida aguda de sangre, deshidratación, o infección grave, incluidos aquellos con choque hemorrágico, choque hipovolémico o choque séptico; y pacientes que reciben anestesia espinal, anestesia epidural o medicaciones vasoactivas; véase, *p. ej.* Reich DL. et al, 2005, *Anesth Analg* 101, 622. Por ejemplo, el paciente puede ser uno para quien el estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) es de al menos 3. También se describe en esta memoria la administración de los compuestos de acuerdo con la invención a pacientes que no han sido premedicados para el dolor por inyección.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "soporte farmacéuticamente aceptable" incluye diluyentes, adyuvantes, excipientes o vehículos.

El término "animal" incluye mamíferos tales como, por ejemplo, seres humanos, animales de compañía, animales del zoológico y ganado.

El término "tratar" una enfermedad o trastorno incluye 1) mejorar la enfermedad o trastorno (*es decir*, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o trastorno o al menos uno de sus síntomas clínicos), 2) mejorar al menos un parámetro físico que puede no ser discernible por parte del paciente, 3) inhibir la enfermedad o trastorno que puede ser tanto físico (*p. ej.* estabilización de un síntoma discernible), fisiológico (*p. ej.* estabilización de un parámetro físico) o ambos, o 4) demorar el brote de la enfermedad o trastorno.

La pureza estereoisomérica de compuestos descritos en esta memoria se puede establecer por métodos analíticos convencionales, bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, para establecer la pureza estereoquímica de un estereoisómero específico, se puede hacer uso de reactivos de desplazamiento de RMN quirales, análisis cromatográfico de gases utilizando columnas quirales, análisis cromatográfico de líquidos de alta presión utilizando columnas quirales, polarimetría, dilución isotópica, calorimetría, métodos enzimáticos, electroforesis capilar en geles quirales, formación de derivados diastereoméricos a través de la reacción con reactivos quirales y análisis convencional a través de métodos analíticos establecidos. Alternativamente, síntesis utilizando materiales de partida de un enriquecimiento estereoquímico conocido, se pueden utilizar para establecer la pureza estereoquímica de los compuestos descritos en esta memoria. En el sector se conocen otros métodos analíticos para demostrar la homogeneidad estereoquímica.

La presente invención proporciona un estereoisómero de fórmula (I) o una sal del mismo en una forma no racémica (*es decir*, una forma enriquecida en cuanto a los enantiómeros) en el centro marcado con "\*" en la fórmula (I). Así, la invención incluye un estereoisómero de fórmula (I) en una mezcla enriquecida que contiene no más de 45% del otro enantiómero de ese compuesto de fórmula (I) que se muestra o su sal. El enantiómero (-) aislado en el Ejemplo 2 que figura más abajo es un compuesto específico de la invención. En algunas realizaciones de la invención, una mezcla enriquecida contiene no más de 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1% del otro enantiómero de un compuesto de fórmula (I) o su sal. En otra realización de la invención, una mezcla enriquecida contiene menos de aproximadamente 1% del otro enantiómero de un compuesto de fórmula (I) o su sal.

#### Métodos para preparar un compuesto de fórmula (I)

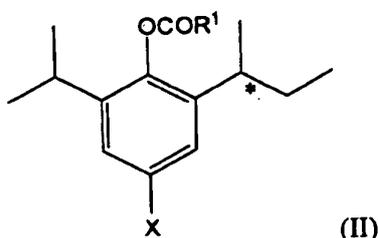
En general, compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por al menos tres estrategias diferentes. En una estrategia, se prepara una mezcla racémica utilizando métodos convencionales de la síntesis orgánica o se adquiere de fuentes comerciales, y la mezcla se resuelve utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación sobre columnas quirales, formación de derivados y separación o resolución cinética de los mismos, *etc.* para proporcionar un enantiómero esencialmente puro de fórmula (I) o mezclas enriquecidas en cuanto a los enantiómeros de compuestos de fórmula (I). Alternativamente, se puede utilizar la síntesis asimétrica para preparar compuestos de fórmula (I). Precursores quirales conocidos se pueden utilizar para preparar enantiómeros de fórmula (I) esencialmente puros o mezclas enriquecidas en cuanto a los enantiómeros de compuestos de fórmula (I) utilizando métodos conocidos. Otros métodos incluyen la preparación de compuestos intermedios quirales utilizando, por ejemplo, la hidrogenación asimétrica, reducción y/o formación de enlaces carbono-carbono. También se puede utilizar la escisión enzimática de precursores de acetato proquirales, *etc.* para producir un compuesto de fórmula (I).

Procedimientos para preparar un compuesto de fórmula (I) enriquecido en cuanto a los enantiómeros o una sal del mismo se proporcionan como realizaciones adicionales de la invención y se ilustran mediante los siguientes procesos.

- 5 Un compuesto de fórmula (I) se puede preparar a partir de un compuesto racémico (I), empleando un coadyuvante quiral, resolución cristalográfica y/o cromatográfica, seguido de hidrólisis. En un método, un estereoisómero de fórmula (I) se puede preparar utilizando un isocianato quiral para formar una mezcla de diastereoisómeros de carbamato que pueden separarse para proporcionar el diastereoisómero deseado de fórmula (I) después de la hidrólisis del residuo carbamato. Específicamente, pero no limitado a, se puede emplear un carbamato quiral derivado de R-(+)-1-feniletilisocianato. En otro método, se puede preparar un compuesto de fórmula (I) diazotando una anilina quiral. Todavía en otro método, se puede preparar un compuesto de fórmula (I) reduciendo un alqueno quiral.

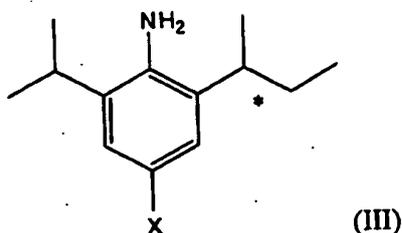
15 De acuerdo con otro aspecto, por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal del mismo, que comprende:

- (a) hidrolizar un diastereoisómero de éster (-)-2-sec-butil-6-isopropilfenílico de ácido carbámico de fórmula

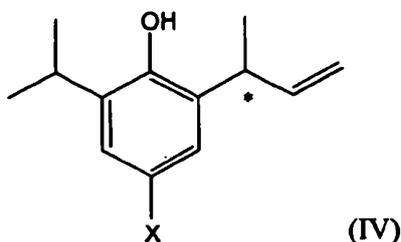


20 en que R<sup>1</sup> representa un grupo amino quiral;

- (b) diazotizar una correspondiente (-)-2-sec-butil-6-isopropil-anilina de fórmula



- 25 ; o  
(c) reducir un correspondiente 2-(1-metilalil)-6-isopropilfenol de fórmula



30 seguido, si se requiere, de la formación del fenol libre o una sal (tal como una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

35 La hidrólisis de acuerdo con la etapa (a) del procedimiento se puede efectuar haciendo reaccionar el carbamato con una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio o sodio, que proporciona una sal del estereoisómero (-) de fórmula (I) tal como una sal de metal alcalino. El fenol libre se puede obtener tratando esta sal con un ácido tal como ácido clorhídrico. El grupo amino quiral puede ser, por ejemplo, un grupo 1-ariletilamino quiral, por ejemplo un grupo (R)-1-ariletilamino tal como (R)-1-feniletilamino.

El material de partida de carbamato se puede preparar haciendo reaccionar una mezcla racémica del correspondiente 2-sec-butil-6-isopropilfenol con un isocianato quiral para proporcionar una mezcla de

diastereoisómeros que comprende el diastereoisómero éster (-)-2-sec-butil-6-isopropilfenílico de ácido carbámico; y separar el diastereoisómero éster (-)-2-sec-butil-6-isopropilfenílico del ácido carbámico de fórmula (II).

5 El isocianato quiral puede ser, por ejemplo, un ariletilisocianato quiral, por ejemplo un (R)-1-ariletilisocianato tal como (R)-(+)-1-feniletilisocianato. El producto resultante es una mezcla de los correspondientes diastereoisómeros de éster 2-sec-butil-6-isopropilfenílico de ácido 1-arilétilcarbámico. El diastereoisómero deseado se puede separar mediante cromatografía utilizando, por ejemplo, sílice como fase estacionaria, o mediante cristalización.

10 Se ha encontrado, sorprendentemente, que el uso de (R)-(+)-1-feniletilisocianato en el método antes descrito proporciona una buena separación de los estereoisómeros de (-)-2-sec-butil-6-isopropilfenol.

2-sec-butil-6-isopropilfenol racémico se puede preparar a partir de 2-isopropilfenol, siguiendo el método descrito en el Ejemplo 1.

15 La etapa (b) del procedimiento de diazotización se realiza convenientemente haciendo reaccionar la anilina con un nitrito de metal alcalino tal como nitrito de sodio, en presencia de un catalizador de cobre, tal como  $\text{Cu}_2\text{O}$  con una sal de cobre (II) tal como sulfato de cobre.

20 La anilina quiral de fórmula (III) se puede preparar siguiendo el método descrito en el Ejemplo 3 de esta memoria.

La etapa (c) del procedimiento de reducción se realiza convenientemente por hidrogenación en presencia de un catalizador de metal del grupo (VIII) tal como paladio sobre carbono.

25 Compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir del fenol racémico, cuya preparación se describe en el Ejemplo 1 de esta memoria.

#### Sales

30 En los casos en los que los compuestos tienen un carácter suficientemente ácido, una sal de un compuesto de fórmula (I) puede ser útil como un producto intermedio para aislar o purificar un compuesto de fórmula (I) o una mezcla enriquecida del mismo. Adicionalmente, puede ser apropiada la administración de un compuesto de fórmula (I) como una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales que se obtienen utilizando procesos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto con un carácter lo suficientemente ácido de fórmula (I) con una base adecuada, proporcionando un catión fisiológicamente aceptable. Por ejemplo, se pueden preparar sales de metales alcalinos (por ejemplo sodio, potasio o litio) o de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio).

#### Composiciones farmacéuticas

40 Las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria comprenden un compuesto de fórmula (I) descrito en esta memoria con una cantidad adecuada de un soporte farmacéuticamente aceptable, con el fin de proporcionar una forma para la administración apropiada a un paciente. Los compuestos de fórmula (I) se pueden formular como composiciones farmacéuticas y se pueden administrar a un paciente en una diversidad de formas adaptadas a la vía de administración elegida, es decir, oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.

45 Así, los compuestos de fórmula (I) pueden ser administrados sistémicamente en combinación con soportes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes o soportes comestibles. Composiciones y preparados de este tipo pueden contener al menos 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede variarse, naturalmente, y puede oscilar convenientemente entre aproximadamente 0,1% y 50 aproximadamente 60% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en composiciones terapéuticamente útiles de este tipo es tal que se obtiene un nivel de dosificación eficaz.

55 Los compuestos de fórmula (I) descritos en esta memoria se formulan típicamente como composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración intravenosa. Los compuestos de fórmula (I) pueden ser relativamente insolubles en agua. Así, para la administración intravenosa, los compuestos de fórmula (I) se formulan típicamente en medios acuosos utilizando uno o más disolventes inmiscibles en agua y/o uno o más emulsionantes o tensioactivos. 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, por ejemplo, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) o metabisulfito sódico. Emulsiones de aceite en agua útiles que contienen un conservante tal como EDTA, 60 que se pueden utilizar en unión con compuestos descritos en esta memoria, se describen en las patentes de Estados Unidos N°s 5.908.869, 5.714.520, 5.731.356 y 5.731.355.

En las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria se puede utilizar una amplia gama de disolventes inmiscibles en agua. El disolvente inmiscible en agua puede ser un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de soja, de cártamo, de semilla de algodón, de maíz, de girasol, de cacahuete, de ricino o de oliva. Alternativamente, el disolvente inmiscible en agua puede ser un éster de un ácido graso de cadena media o larga tal como, por ejemplo, un mono-, di- o tri-glicérido, un éster de una combinación de un ácido graso de cadena media y larga o un material químicamente modificado o fabricado tal como oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, un éster de glicerol, polioxol o aceite de ricino hidrogenado. El disolvente inmiscible en agua también puede ser un aceite marino tal como, por ejemplo, aceite de bacalao u otro aceite derivado de pescado. Otros disolventes adecuados incluyen aceites fraccionados tales como, por ejemplo, aceite de coco fraccionado o aceite de soja modificado. El disolvente inmiscible en agua puede incluir "lípidos estructurados" (véase, p. ej., Lipid Biotechnology, T. M. Kuo y H. W. Gardner (comps.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York, NY). Muchos lípidos estructurados están disponibles de suministradores comerciales tales como Danisco A/S, Copenhagen, Dinamarca y S&J Lipids, Ostrander, OH.

Las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria pueden contener también un emulsionante. Emulsionantes adecuados incluyen emulsionantes no iónicos sintéticos tales como, por ejemplo, éteres etoxilados, ésteres etoxilados, copolímeros de bloques de polioxipropileno-polioxietileno y fosfolípidos. También se pueden utilizar fosfolípidos que se producen de forma natural tales como fosfolípidos del huevo o de la soja y fosfolípidos modificados o artificialmente manipulados o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, los emulsionantes son fosfolípidos del huevo y fosfolípidos de la soja. Fosfolípidos de la yema del huevo incluyen fosfatidilcolina, lecitina y fosfatidiletanolamina.

Las formulaciones farmacéuticas descritas en esta memoria pueden comprender una emulsión de lípidos que comprende de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% (p/p) de un compuesto de fórmula (I), de aproximadamente 5 a aproximadamente 25% (p/p) de un disolvente inmiscible en agua y de aproximadamente 40% a aproximadamente 90% (p/p) de agua. Una formulación preferida comprende de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% (p/p) de un compuesto de fórmula (I). En una realización, una formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% (p/p) de compuesto de fórmula (I) y de aproximadamente 0% a aproximadamente 50% (p/p) de un disolvente inmiscible en agua.

Las formulaciones farmacéuticas descritas en esta memoria pueden incluir también agentes estabilizantes. Estabilizadores aniónicos incluyen, por ejemplo, fosfatidiletanolaminas conjugadas con polietilenglicol (PEG-PE) y fosfatidilgliceroles, un ejemplo específico de los cuales es dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG). Estabilizadores adicionales incluyen, pero no se limitan a ácido oleico y su sal sódica, ácido cólico y ácido deoxicólico y sus respectivas sales, lípidos catiónicos tales como estearilamina y oleilamina y 3/3-[N-(N',N'-dimetilaminoetano)carbamoil]colesterol (DC -Chol).

Las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria se pueden hacer isotónicas con la sangre mediante la incorporación de un modificador de la tonicidad adecuado. Como modificador de la tonicidad se utiliza lo más frecuentemente glicerol. Agentes modificadores de la tonicidad alternativos incluyen xilitol, manitol y sorbitol. Las composiciones farmacéuticas se formulan típicamente de modo que se encuentren en un pH fisiológicamente neutro, típicamente en el intervalo de 6,0-8,5. El pH se puede ajustar mediante la adición de bases, por ejemplo NaOH o NaHCO<sub>3</sub>, o, en algunos casos, ácidos tal como HCl.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden formular con emulsiones de aceite en agua farmacéuticamente seguras que comprenden un aceite vegetal, un emulsionante fosfátido, típicamente lecitina de huevo o lecitina de soja, y un modificador de la tonicidad tal como, por ejemplo, Liposyn® II y Liposyn® III (Abbott Laboratories, North Chicago, IL) e Intralipid® (Fresenius Kabi AB, Uppsala, Suecia), u otras emulsiones de aceite en agua similares.

Compuestos de fórmula (I) también se pueden formular en un triglicérido que comprende ésteres de al menos un ácido graso de longitud de cadena media (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>). En algunas realizaciones, el triglicérido es un éster de un ácido graso C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>. Triglicéridos adecuados para formular compuestos de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a Miglyol® (Condea Chemie GmbH (Witten, Alemania). Por ejemplo, Myglyol® 810 u 812 (glicérido caprílico (C<sub>10</sub>)/cáprico (C<sub>8</sub>)) es útil para la formulación de compuestos de fórmula (I).

Adicionalmente, compuestos de fórmula (I) descritos en esta memoria se pueden formular de manera análoga a composiciones farmacéuticas de propofol según se describe, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos N°s 4.056.635, 4.452.817 y 4.798.846.

Todavía otras formulaciones adecuadas para uso en la presente invención se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia, Pa., 19ª ed. (1995).

Administración terapéutica/profiláctica y dosis

5 Un compuesto de fórmula (I) y/o composiciones farmacéuticas del mismo se pueden administrar, solos o en combinación con otros agentes farmacéuticos que incluyen compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos. Los compuestos descritos en esta memoria se pueden administrar o aplicar *per se* o en forma de composiciones farmacéuticas. La composición farmacéutica específica depende del modo de administración deseado, tal como se conoce bien por el artesano experto.

10 Compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden administrar a un sujeto mediante inyección de bolo intravenosa, infusión intravenosa continua, comprimido oral, cápsula oral, disolución oral, inyección intramuscular, inyección subcutánea, absorción transdérmica, absorción bucal, absorción intranasal, inhalación, por vía sublingual, intracerebral, intravaginal, rectal, tópica, particularmente a los oídos, nariz, ojos o piel, o cualquier otro método conveniente conocido por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se administran mediante formas de dosificación de liberación retardada que incluyen formas de dosificación de liberación retardada orales. La administración puede ser sistémica o local. Se conocen diversos sistemas de administración (p. ej. encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, sistemas de administración de fármacos de "analgesia controlada por el paciente", etc.) que se pueden utilizar para administrar compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos.

La cantidad de compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos que resultarán eficaces se puede determinar por técnicas clínicas convencionales conocidas en la técnica. La cantidad de compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos administradas dependerá, naturalmente, entre otros factores, del sujeto que esté siendo tratado, del peso de sujeto, de la edad del sujeto, del estado del sujeto, del efecto pretendido de los compuestos, del modo de administración y del juicio del doctor que lo prescriba. Por ejemplo, el nivel de dosificación de un estereoisómero (R)-(-) o (-) de fórmula (I) para producir una anestesia general puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 mg/kg. Dosis de inducción preferidas oscilan entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 mg/kg. Dosis de mantenimiento preferidas oscilan entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 mg/kg/h. Dosis preferidas para producir un efecto sedante oscilan entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 8 mg/kg/h.

Terapia de combinación

35 En determinadas realizaciones, compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden utilizar en la terapia de combinación con al menos otro agente terapéutico. Los compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos y el agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva o, más preferiblemente, de forma sinérgica. En algunas realizaciones, compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se administran al mismo tiempo que la administración de otro agente terapéutico tal como, por ejemplo, otros agentes hipnóticos sedantes (p. ej. etomidato, tiopental, midazolam, dexmedetomidina, cetamina), agentes anestésicos (p. ej. desflurano, sevoflurano, isoflurano, óxido nitroso), analgésicos (p. ej. un opioide tal como remifentanil, morfina, meperidina, hidromorfona, metadona, fentanilo, sulfentanilo o alfentanilo, o un analgésico no opioide tal como ceterolac, gapapentina, lidocaina o cetamina), agentes paralíticos tales como rocuronium, cis-atracurium, vecuronium o bromuro de pancuronium, agentes anti-eméticos (p. ej. ondansetrona, dolasetrona, droperidol), agentes cardiovasculares (p. ej. metoprolol, propranolol, esmolol, clonidina, fenilefrina, efedrina, epinefrina, norepinefrina, dopamina, diltiazem, atropina, glicopirrolato, lisinopril, nitroglicerina, nitroprusuro de sodio, digoxina, milrinona), esteroides (p. ej. dexametasona, hidrocortosona, metilprednisolona), agentes anti-infecciosos (p. ej. cefazolin, vancomicina), diuréticos (p. ej. furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona), medicaciones que alteran el humor (p. ej. fluoxetina, aripiprazol) o estimulantes tales como nicotina o citisina.

Por ejemplo, compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden administrar junto con otros agentes terapéuticos. En otras realizaciones, compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se administran antes o subsiguientemente a la administración de otros agentes terapéuticos.

Según se describe antes en esta memoria, se ha encontrado que el otro enantiómero de 2-sec-butil-6-isopropilfenol, (S)-(+)- 2-sec-butil-6-isopropilfenol demuestra un perfil hemodinámico mejorado junto con un actividad farmacológica similar o mejorada en comparación con propofol. Por consiguiente, también se describe en esta memoria este isómero, su derivado *para*-fluoro y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y composiciones farmacéuticas del mismo, para uso como anestésicos.

Los estereoisómeros (S)-(+) o (+) de fórmula (I) y sus sales pueden prepararse, en cada caso, siguiendo los métodos generales descritos para la preparación de los correspondientes estereoisómeros (-). Por ejemplo, el estereoisómero (S)-(+) o (+) de 2-sec-butil-6-isopropilfenol se puede preparar haciendo reaccionar una mezcla racémica del correspondiente 2-sec-butil-6-isopropilfenol con un isocianato quiral para proporcionar una mezcla de diastereoisómeros de carbamato que se pueden separar para proporcionar el diastereoisómero de fórmula (I) deseado, después de la hidrólisis del residuo carbamato. Para la preparación del estereoisómero (S)-(+) o (+) se puede utilizar ventajosamente un (S)-1-ariletilisocianato tal como (S)-(+)-1-feniletilisocianato. Por consiguiente, también se describe en esta memoria un diastereoisómero del éster (S)-2-sec-butil-6-isopropilfenílico del ácido carbámico de fórmula (II), en que R<sup>1</sup> representa un grupo amino quiral, tal como un grupo (S)-1-ariletilamino. Todos los estereoisómeros se pueden separar del compuesto racémico mediante cromatografía en fase quiral, por ejemplo según se describe en el Ejemplo 2 en esta memoria.

Los estereoisómeros (S)-(+) o (+) de fórmula (I) pueden existir, pueden formularse y pueden administrarse a pacientes según se describe y ejemplifica en esta memoria para los isómeros (R)-(-) o (-). Para los estereoisómeros (S)-(+) o (+) el nivel de dosificación para producir una anestesia general puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 mg/kg. Dosis de inducción preferidas oscilan entre aproximadamente 1,2 y aproximadamente 4 mg/kg. Dosis de mantenimiento preferidas oscilan entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 30 mg/kg/h. Dosis preferidas para producir un efecto sedante oscilan entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 12 mg/kg/h.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes Ejemplos.

La capacidad de un compuesto de la invención de producir un efecto sedante o hipnótico se puede determinar utilizando modelos farmacológicos convencionales que son bien conocidos en la técnica. La potencia hipnótica de un compuesto de la invención se demostró utilizando un ensayo de la pérdida del reflejo de reposicionamiento en ratas (según se describe en el Ensayo A que figura a continuación). La potencia de un compuesto de la invención se comparó con la potencia de propofol utilizando este ensayo.

#### Ensayo A            Ensayo de la pérdida del reflejo de reposicionamiento

Ratas Sprague Dawley machos fueron retenidas en un recinto y compuestos de ensayo de inyección se inyectaron en la vena de la cola (basado en mg de compuesto de ensayo/kg de peso corporal). Tras la administración, las ratas se dispusieron en posición recostada dorsal sobre una manta calefactora. Se registró el tiempo para el inicio de la pérdida del Reflejo de Reposicionamiento (capacidad RR de la rata para mantenerse erguida por sí misma), al igual que la duración de la pérdida del RR. Se encontró que el compuesto de fórmula (I) preparado en el Ejemplo 2 era más potente que propofol en el Ensayo A. Ratas a las que se administró un bolo de 7 mg/kg de (R)-(-)-2-sec-butil-6-isopropilfenol formulado al 1%, exhibían 14,9 minutos de anestesia en comparación con los 7,1 minutos de las ratas a las que se administró la misma dosis y formulación de propofol al 1%.

El perfil hemodinámico de un compuesto de la invención se puede determinar utilizando modelos farmacológicos convencionales que son bien conocidos en la técnica. Los perfiles hemodinámicos y anestésicos de un compuesto de la invención se evaluaron simultáneamente utilizando un modelo de cerdo anestesiado (según se describe en el Ensayo B que figura más abajo). En este ensayo, el perfil hemodinámico de un compuesto de la invención se comparó con el de propofol a dosis equi-anestésicas.

#### Ensayo B.            Modelo de cerdos anestesiados

La inducción anestésica se realizará utilizando una modificación de una técnica descrita por Ko *et al* (Ko *et al.*, Lab Anim Sci 1993; 43: 476-80) para puercos (Telazol, xilazina y cetamina fueron administradas como una inyección intramuscular). Se utilizará la dosis eficaz mínima para la inducción y la entubación de la tráquea. Cuando el animal está recostado, se administrará oxígeno mediante máscara a razón de 8 mL/min y se iniciará una IV en una vena de la oreja por la que pasa solución salina normal a razón de 70 mL/h. La tráquea de los cerdos se entubará y se ventilará mecánicamente para mantener la P<sub>CO2</sub> arterial en aproximadamente 35 mm de Hg.

Se colocarán electrodos de ECG utilizando una configuración de plomo II para vigilar la actividad cardiaca. Se dispondrá un catéter arterial en la arteria femoral derecha para vigilar la presión sanguínea. Se colocará un catéter en la arteria pulmonar a través de la vena yugular derecha para medir el gasto cardiaco, la presión en cuña capilar pulmonar y la presión venosa central. Se dispondrá también un catéter en la aorta abdominal a través de la arteria femoral izquierda para la toma de muestras de sangre.

Se colocarán los plomos del electroencefalógrafo bipolar utilizando electrodos de superficie de baja impedancia dispuestos sobre las regiones frontal y occipital de los hemisferios cerebrales, separados aproximadamente 50 mm y

20 mm de la línea central. Un electrodo de tierra se dispondrá en la línea central entre las regiones frontal y occipital. Alternativamente, se puede emplear una disposición ordenada de sensores del electrodo integrados (Aspect Medical) compatible con un analizador del electroencefalograma (Aspect Medical). La anestesia se mantendrá con isoflurano ajustado para mantener la presión sanguínea arterial media en 100 mm de Hg durante el período de estabilización y se administrará por vía intravenosa pancuronium según se necesite para la relajación muscular.

Después de haberse completado la instrumentación inicial del animal, (lo cual habitualmente requiere aproximadamente 2-3 horas), 1 hora y 15 minutos adicionales servirán como un período de estabilización y recopilación de datos de la línea base (y para asegurar una disipación casi completa de los efectos de los fármacos de inducción anestésica). La inhalación de isoflurano puede continuarse a lo largo del estudio o paralizarse, y se permite que el isoflurano sea "separado por lavado" durante 15 min antes de la administración del compuesto de ensayo.

El agente o propofol se administrará por vía intravenosa mediante una infusión durante 20 minutos después del período de estabilización a través del catéter IV periférico. Se realizará un estudio piloto para el hallazgo de la dosis para establecer una dosis de infusión apropiada para cada uno de los agentes. En este estudio piloto, a cada uno de los cerdos se les puede administrar múltiples dosis (hasta 5 infusiones en total) con al menos 90 minutos entre dosis. Se pueden tomar muestras de sangre (cada una de 1 mL) en la pre-dosis y a los 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 20, 22, 22, 25, 35, 50, 65 y 80 minutos después del inicio de la primera infusión para fines farmacocinéticos; el EEG se registrará de forma continua como el punto final farmacodinámico primario.

Muestras de sangre arterial (cada una de 1 mL) se tomarán de la aorta abdominal a los 2, 4, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17,5, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120 y 180 minutos después del inicio de la infusión. También se tomará una muestra control antes del inicio de la infusión.

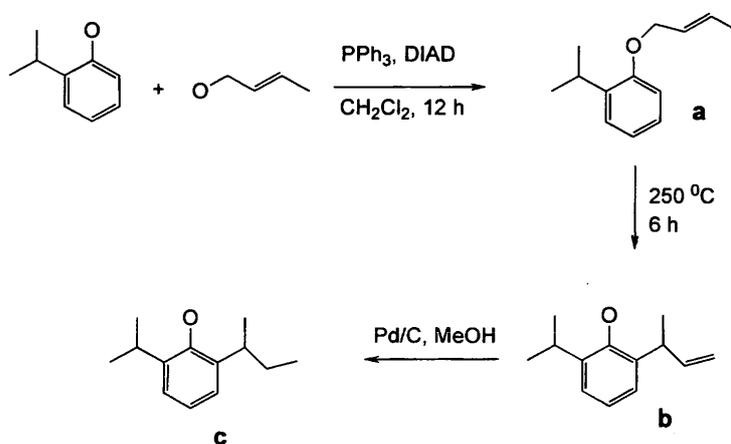
La señal de EEG se alimentará a un analizador del BIS (índice biespectral) (Aspect Medical) que proporciona un registro continuo de datos de EEG procesados. El registro consiste en un número "BIS" calculado por un algoritmo del propietario que oscila entre 100 (totalmente consciente) y 0 (isoelectrico) e indica la actividad del cerebro.

Se registrarán y representarán datos hemodinámicos para confirmar las tendencias a lo largo del período de exposición del fármaco. Datos para cada uno de los agentes se compararán con propofol para los efectos sobre el BIS, ritmos cardíaco (HR – siglas en inglés), presión sanguínea arterial media (MAP – siglas en inglés) y gasto cardíaco.

Los datos hemodinámicos para (R)-(-)-2-sec-butil-6-isopropilfenol (Compuesto de Ensayo), preparado como se describe en el Ejemplo 2, y para propofol se muestran en las Figuras 1 y 2, respectivamente. Los datos demuestran que este compuesto de la invención exhibe un perfil hemodinámico mejorado (específicamente con respecto a la hipotensión) frente a propofol a dosis equi-anestésicas.

#### Ejemplos

##### **Ejemplo 1. Síntesis de 2-sec-butil-6-isopropilfenol racémico (Compuesto c).**



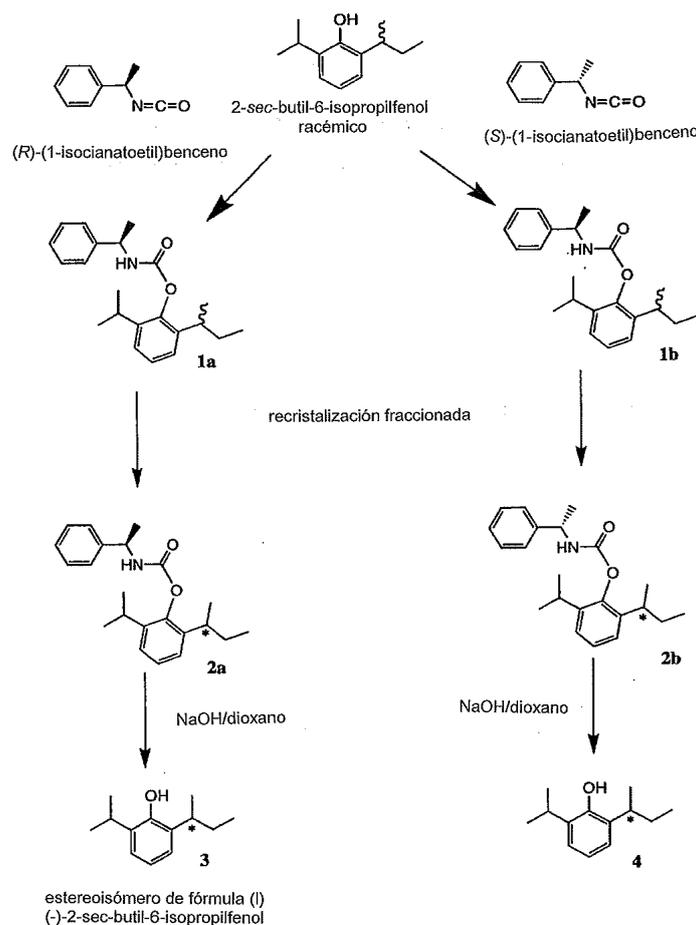
**Síntesis de alquil-éter (a):** A una disolución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (40 L) en un reactor (capacidad ~ 200 L) se añadió 2-isopropilfenol (2,5 kg, 18,38 mol). La mezcla se enfrió hasta 0°C a -10°C. A la mezcla de reacción se añadió alcohol crotilico (1,9 L, 22 mol), seguido de la adición de trifenilfosfina (6 kg, 22 mol) en porciones a lo largo de 5 horas. A

esto se añadió DIAD (4,5 L, 22,1 mol) gota a gota a lo largo de un período de 4 horas. La mezcla se llevó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de la desaparición del material de partida según se enjuicó por TLC (cromatografía en capa fina), la mezcla se diluyó con diclorometano (25 L) y se lavó con agua (50 L x 2) y salmuera (50 L). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro (5 kg), se filtró y concentró hasta sequedad. Luego se añadió éter de petróleo (50 L), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido blanco precipitado (óxido de trifenilfosfina) se separó por filtración y se lavó con éter de petróleo (10 L x 2). El filtrado reunido (~ 80 L) se concentró para obtener un líquido viscoso amarillo (~ 5 kg). Este material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120, ~ 30 kg) utilizando acetato de etilo al 5% en éter de petróleo en calidad del disolvente eluyente. Se combinaron fracciones puras y los disolventes se concentraron para proporcionar 1,5 kg (43%) de material puro

**Síntesis de homoestirilfenol (b):** Alil-éter (250 g, 1,28 mol) se calentó a 270°C bajo un atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 25 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc (2 L) y se lavó con agua (3 L) y salmuera (1 L). Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro (100 g), se filtró y evaporó hasta sequedad para proporcionar 240 g de producto.

**Síntesis de 2-sec-butil-6-isopropilfenol (c):** A una disolución de compuesto **b** (500 g, 2,57 mol) en MeOH seco (5 L) a 0°C se añadió Pd/C (50 g, 10% en moles). La mezcla se hidrógenó luego en un autoclave bajo una presión de hidrógeno de 5 kg durante una noche. La mezcla de reacción se filtró luego a través de celite® y se evaporó para proporcionar 400 g del producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando acetato de etilo al 2% en éter de petróleo en calidad de disolvente eluyente. Las fracciones purificadas se combinaron y concentraron para proporcionar 273 g de producto.

**Ejemplo 2. Resolución cristalográfica de 2-sec-butil-6-isopropilfenol racémico a través de la formación de carbamato quiral para proporcionar un estereoisómero de fórmula (I)**



**Síntesis de R-(+)-1-fenil-etil)carbamato de 2-sec-butil-6-isopropilfenol racémico**

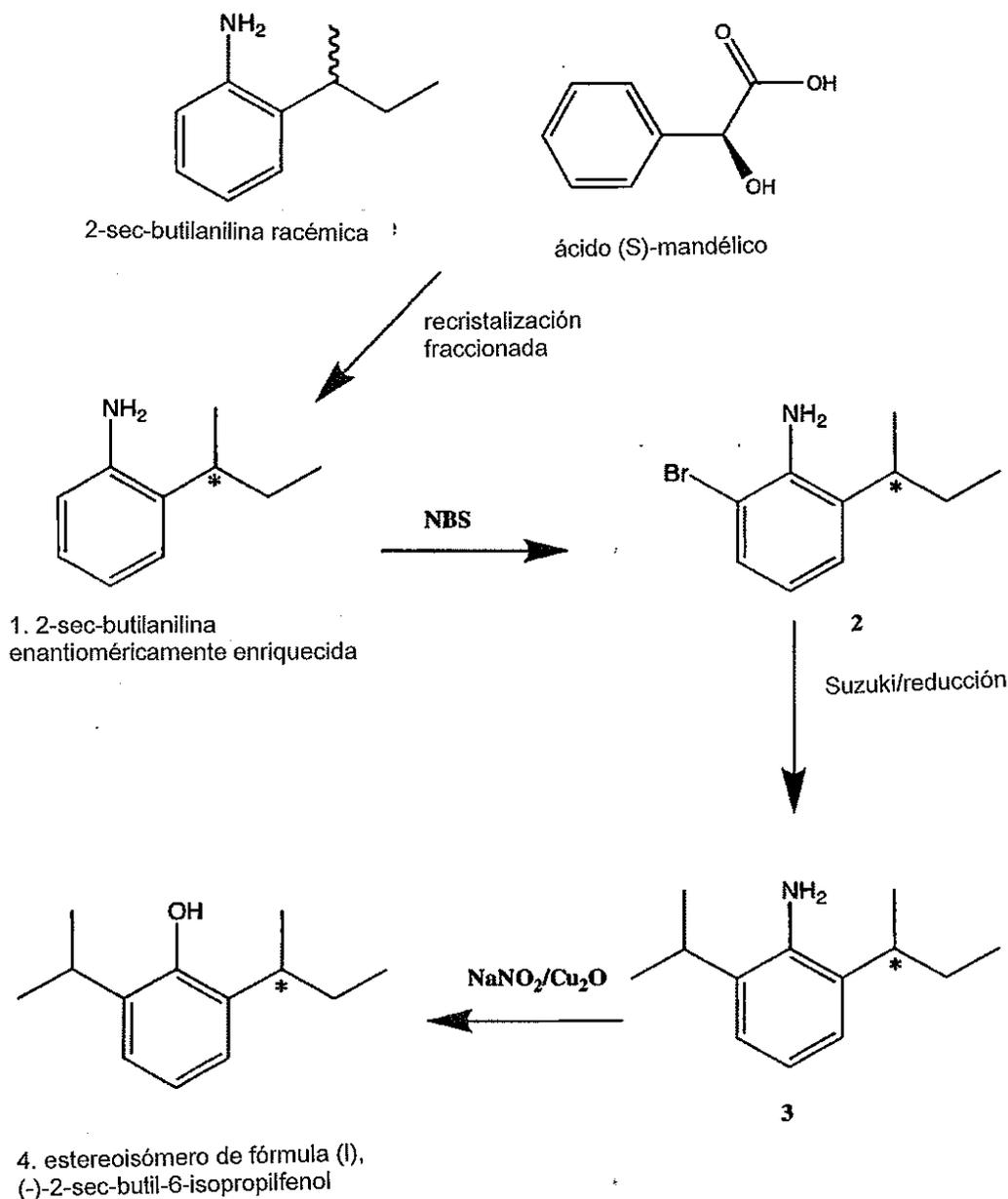
**(1a):** Una mezcla de 2-sec-butil-6-isopropilfenol racémico (1,92 g, 10 mmol), R-(+)-1-feniletilisocianato (1,47 g, 10 mmol) y 4-dimetilamino)piridina (0,06 g, 0,5 mmol) se calentó a 80°C en piridina seca (10 ml) durante una noche. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo resultante se repartió entonces entre acetato de etilo (75 ml) y HCl aq 1M (100 ml) en un embudo separador. La capa orgánica se lavó con HCl aq 1M (2 x 100 ml), salmuera (100 ml) y luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. La filtración y evaporación subsiguiente del disolvente proporcionó el carbamato (**1**) (3,1 g, 90%) en forma de un sólido.

**(-)-2-sec-butil-6-isopropilfenol (3):** R-(+)-(1-fenil)etilcarbamato de 2-sec-butil-6-isopropilfenol (**1**) (100 g, 294 mmol) se disolvió en ~ 2,5 L de hexanos calientes. La disolución se mantuvo a la temperatura ambiente durante 24-48 horas para permitir una cristalización completa. Los cristales resultantes se filtraron y lavaron con hexanos fríos (~ 200 ml). Este proceso se repitió 7 veces (con una disminución simultánea de los volúmenes de hexanos). Los cristales se secaron en vacío para proporcionar R-(+)-(1-fenil-etil)-carbamato de 2-sec-butil-6-isopropilfenol cristalino y enriquecido en cuanto a los diastereoisómeros (17 g, 34%). La mezcla de carbamato resultante se hidrolizó a 100°C en una mezcla 1:1 de dioxano:NaOH aq 1M durante 1-2 min. Después, la mezcla de reacción se diluyó con éter, se neutralizó con HCl aq diluido y se lavó con salmuera. La capa en éter se secó luego sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó para proporcionar **(-)-2-sec-butil-6-isopropilfenol** (9,6 g, ~100%). Se realizó una destilación en vacío (0,13-0,26 kPa (~ 1-2 mm)). Se recogieron las fracciones (105-110°C) para proporcionar (**3**), **(-)-2-sec-butil-6-isopropilfenol** (7,5 g, 78%, relación enantiomérica 19:1 según se determina mediante HPLC quiral). Rotación óptica:  $\alpha_D^{20} = -7,16^\circ$ . <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, cloroformo-d<sub>1</sub>)  $\delta$  0,84-0,90 (t, 3H),  $\delta$  1,21-1,26 (m, 11H),  $\delta$  2,85-2,89 (m, 1H),  $\delta$  3,11-3,16 (m, 1H),  $\delta$  4,74 (s, 1H),  $\delta$  6,87-6,90 (t, 1H),  $\delta$  6,987-7,05 (m 2H).

**Análisis de la pureza óptica mediante cromatografía quiral:** Se realizaron análisis de R-(+)-(1-fenil)etilcarbamato de 2-sec-butil-6-isopropilfenol (**1**) en una columna CHIRALCEL OD-H (4,6 x 250 mm) en un modo isocrático, fase móvil – n-hexanos que contienen isopropanol al 1%, caudal 1 ml/min, 20 min, detección 270 nm. Las muestras se disolvieron en hexanos.

**Síntesis de S-(-)-1-fenil-etil)carbamato de 2-sec-butil-6-isopropilfenol racémico (1b):** Una mezcla de 2-sec-butil-6-isopropilfenol racémico (1,92 g, 10 mmol) S-(-)-1-feniletilisocianato (1,47 g, 10 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,06 g, 0,5 mmol) se calentó a 80°C en piridina seca (10 ml) durante una noche. La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo resultante se repartió entonces entre acetato de etilo (75 ml) y HCl aq 1M (100 ml) en un embudo separador. La capa orgánica se lavó con HCl aq 1M (2 x 100 mL), salmuera (100 ml) y luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. La filtración y subsiguiente evaporación del disolvente proporcionó el carbamato (**1b**) en forma de un sólido.

**(+)-2-sec-butil-6-isopropilfenol (3):** S-(-)-(1-fenil)etilcarbamato de 2-sec-butil-6-isopropilfenol (**1b**) (100 g, 294 mmol) se disolvió en ~ 2,5 L de hexanos calientes. La disolución se mantuvo a la temperatura ambiente durante 24-48 horas para permitir una cristalización completa. Los cristales resultantes se filtraron y lavaron con hexanos fríos (~ 200 ml). Este proceso se repitió 7 veces (con una disminución simultánea de los volúmenes de hexanos). Los cristales se secaron en vacío para proporcionar S-(-)-1-fenil-etil)carbamato de 2-sec-butil-6-isopropilfenol cristalino y enriquecido en cuanto a los diastereoisómeros. La mezcla de carbamato resultante se hidrolizó a 100°C en una mezcla 1:1 de dioxano:NaOH aq 1M durante 1-2 min. Después, la mezcla de reacción se diluyó con éter, se neutralizó con HCl aq diluido y se lavó con salmuera. La capa en éter se secó luego sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y evaporó para proporcionar 2-sec-butil-6-isopropilfenol enriquecido en cuanto a los enantiómeros. Se realizó una destilación en vacío (0,13-0,26 kPa (~ 1-2 mm)). Se recogieron las fracciones (105-110°C) para proporcionar (**3**), 2-sec-butil-6-isopropilfenol enriquecido en cuanto a los enantiómeros, relación enantiomérica 19:1 según se determina mediante HPLC quiral). Rotación óptica:  $\alpha_D^{20} = +5,95^\circ$ . <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, cloroformo-d<sub>1</sub>)  $\delta$  0,84-0,90 (t, 3H),  $\delta$  1,21-1,26 (m, 11H),  $\delta$  2,85-2,89 (m, 1H),  $\delta$  3,11-3,16 (m, 1H),  $\delta$  4,74 (s, 1H),  $\delta$  6,87-6,90 (t, 1H),  $\delta$  6,987-7,05 (m 2H).

**Ejemplo 3. (-)-2-sec-butil-6-isopropilfenol a través de (-)-2-sec-butilanilina**

5 **Resolución cristalográfica de (-)-2-sec-butilanilina (1):** 2-sec-butilanilina (1,49 g, 10 mmol) y ácido (S)-(+)-mandélico (1,52 g, 10 mmol) se disolvieron en 20 ml de éter con calentamiento suave. La disolución se enfrió hasta 4°C, y se mantuvo en 4°C durante 2 h. El material cristalino se filtró, se lavó con éter frío y se secó (1,5 g, 50%). La sal se recristalizó en acetato de etilo-hexano (1 g, 33%, relación de isómeros 19:1). La pureza óptica de 2-sec-butilanilina se determinó mediante cromatografía quiral. (-)-2-sec-butilanilina (1) se extrajo mediante tratamiento de una disolución en éter de la sal con NaOH 1M (0,4 g, 26,5%).

10 **Análisis de la pureza óptica mediante cromatografía quiral:** Se realizaron análisis de 2-sec-butilanilina en una columna CHIRALCEL OD-H (4,6 x 250 mm) en un modo isocrático, fase móvil – n-hexanos que contienen isopropanol al 1%, caudal 1 ml/min, 20 min, detección 270 nm. Las muestras se disolvieron en hexanos. Sales del ácido mandélico se trataron preliminarmente con una mezcla de hexanos y NaOH aq 3M. La capa en hexanos se cargó directamente a la columna.

15 **Síntesis de (-)-2-sec-butil-6-bromoanilina (2):** (-)-2-sec-butilanilina (1), (6,7 g, 45 mmol) se disolvió en 240 ml de benceno, seguido de la adición de N-bromosuccinimida (8 g, 45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Después, el disolvente se separó bajo presión reducida. El producto

deseado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CombiFlash, columna de 120 g, hexano-DCM). Fracciones 1 – 3,1 g (30%, (-)-2-sec-butil-4-bromoanilina pura, fracciones 2 – 6,2 g (mezcla al 60% de (-)-2-sec-butil-6-bromo- y (-)-2-sec-butil-4,6-dibromo-anilinas). La fracción 2 se destiló y ((-)-2-sec-butil-6-bromoanilina se recogió a 115-127°C, a 0,66 kPa (5 mm) (4,9 g, 48%).

5 **Síntesis de (-)-2-sec-butil-6-isopropilnilina (3):** (-)-2-sec-butil-6-bromoanilina (2) (0,684 g, 3 mmol), éster pinacólico de ácido isopropenilborónico (1 g, 6 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,035 g, 0,03 mmol), MeCN 10 ml y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 ml disolución 1 M) se calentaron en un microondas a 160°C durante 400 s. La mezcla de reacción se diluyó con agua (75 ml). Los productos se extrajeron con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 5%, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se separó bajo presión reducida y el compuesto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CombiFlash, columna de 30 g, hexano-acetato de etilo). Después, la reducción se realizó en MeOH (40 ml) sobre Pd al 5%/C (~ 0,3 g), una presión de hidrógeno de 413 kPa durante una noche (0,48 g, 72%).

15 **Síntesis de (-)-2-sec-butil-6-isopropilfenol (4):** (-)-2-sec-butil-6-isopropilanilina (3) (1,92 g, 10 mmol) se disolvió en 20 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 15% a 60°C y luego se enfrió hasta 0°C. Una disolución de NaNO<sub>2</sub> (0,76 g, 11 mmol) en 8 ml de agua se añadió a la mezcla de reacción rápidamente (~ 30 s) con agitación vigorosa, manteniendo la temperatura por debajo de 0°C. La disolución se agitó durante 2 minutos adicionales y luego se añadió en una porción a la suspensión de Cu<sub>2</sub>O (1,5 g) en CuSO<sub>4</sub> x 5 H<sub>2</sub>O acuoso (10 g en 220 ml) con agitación vigorosa a 50°C. La mezcla de  
20 reacción se agitó durante 30 min y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción se repitió cinco veces con la misma escala (se utilizaron un total de 9,13 g de anilina) y todas las mezclas de reacción se combinaron. El material orgánico se extrajo dos veces con éter (400 ml). El disolvente se evaporó y el compuesto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Se realizó una cromatografía CombiFlash (hexano/EtAc) y el producto final se destiló (105-110°C/ 0,39 kPa (~ 3 mm) (4,1 g (45%). Rotación óptica:  $^{20}_D = -7,58^\circ$  (c = 5, pentano). <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, cloroformo-d1) δ 0,84-0,90 (t, 3H), δ 1,21-1,26 (m, 11H), δ 2,85-2,89 (m, 1H), δ 3,11-3,16 (m, 1H), δ 4,74 (s, 1H), δ 6,87-6,90 (t, 1H), δ 6,987-7,05 (m 2H).

#### **Ejemplo 4. Formulación**

30 Lo siguiente ilustra una forma de dosificación representativa que contiene un compuesto de fórmula (I) para uso terapéutico.

Ingrediente	Peso de la tanda	% en p/p
Aceite de soja	70 g	11,71
Fosfolípidos de soja (Lipid S-75)	8,4 g	1,41
Compuesto de fórmula (I)	3,5 g	0,59
Glicerol	15,75 g	2,64
Edetato disódico	0,035 g	0,01
Hidróxido sódico (ajuste del pH)		
Subtotal	97,685	
Agua estéril para inyección	500 mL	83,66
Total	597,685	100

#### **Ejemplo 5. Formulación**

35 Lo siguiente ilustra una forma de dosificación representativa que contiene un compuesto de fórmula (I) para uso terapéutico.

Ingrediente	Peso de la tanda	% en p/p
Aceite de soja	70 g	11,66
Fosfolípidos de soja (Lipid S-75)	8,4 g	1,40
Compuesto de fórmula (I)	6,0 g	1,00
Glicerol	15,75 g	2,62
Edetato disódico	0,035 g	0,01
Hidróxido sódico (ajuste del pH)		
Subtotal	100,185	

Agua estéril para inyección	500 mL	83,31
Total	600,185	100

**Ejemplo 6. Formulación**

5 Lo siguiente ilustra una forma de dosificación representativa que contiene un compuesto de fórmula (I) para uso terapéutico.

Ingrediente	Peso de la tanda	% en p/p
Aceite de soja	70 g	11,72
Fosfolípidos de soja (Lipid S-75)	8,4 g	1,41
Compuesto de fórmula (I)	3,0 g	0,50
Glicerol	15,75 g	2,64
Edetato disódico	0,035 g	0,01
Hidróxido sódico (ajuste del pH)		
Subtotal	97,185	
Agua estéril para inyección	500 mL	83,73
Total	597,185	100

**Ensayos Biológicos**

10 El perfil farmacológico de (R)-(-)-2-sec-butil-6-isopropilfenol se evaluó en comparación con propofol en los ensayos descritos en los siguientes Ejemplos. En estos Ejemplos, a (R)-(-)-2-sec-butil-6-isopropilfenol se le alude como Compuesto 1.

**Ejemplo 7. Dolor por Inyección – Concentración en Fase Acuosa**

15 Se piensa que el dolor por inyección, un problema común de la administración de propofol, es provocado por el propofol presente en la fase acuosa de la emulsión de lípidos (véase, p. ej. Klement W et al, 1991, Br J Anaesth 67, 281). Varios estudios han reseñado una disminución significativa del dolor tras la inyección cuando se reduce la concentración en fase acuosa de propofol en comparación con la cantidad de propofol en la fase acuosa de DIPRIVAN (véase, p. ej. Doenicke A W et al, 1996, Anesth Analg 82, 472; Ueki R et al, 2007, J Anesth 21, 325).

20 Se determinó la concentración de Compuesto 1 en la fase acuosa (concentración en fase acuosa) de una formulación en emulsión de lípidos. Esta concentración en fase acuosa se comparó con la de propofol formulado en la misma formulación y con la de DIPRIVAN® (AstraZeneca, Wilmington, DE, EE.UU.).

25 Se formuló una formulación de Compuesto 1 al uno por ciento (1%) de acuerdo con el Ejemplo 5, preparándose el Compuesto 1 como se describe en el Ejemplo 2. Una formulación de propofol al 1% se formuló de la misma manera. Se utilizó DIPRIVAN (emulsión inyectable de propofol al 1%) tal como se adquiría de AstraZeneca.

30 Las concentraciones en fase acuosa de Compuesto 1 y propofol se determinaron utilizando el método de ultrafiltración descrito por Teagarden DL et al., 1988 Pharmaceutical Research 5, 482. En síntesis, cuatro muestras de 0,4 ml de la formulación de Compuesto 1 al 1%, cuatro muestras de 0,4 ml de la formulación de propofol al 1% y dos muestras de 0,4 ml de DIPRIVAN se dispusieron en filtros de microcentrifuga Ultrafree®-MC (Millipore, Billerica, MA), y las fases acuosas se separaron de las fases de lípidos mediante microcentrifugación durante 15 min a 5.000 rpm. Las concentraciones de Compuesto 1 y propofol en las respectivas fases acuosas se cuantificaron mediante espectrometría de masas en tándem por cromatografía de líquidos (LC/MS/MS) frente a curvas patrón de Compuesto 1 y propofol utilizando timol como patrón de referencia interno (análisis realizados por Alturas Analytics, Inc., Moscow, ID).

40 La concentración en fase acuosa de Compuesto 1 en la formulación de Compuesto 1 al 1% era de  $1,78 \pm 0,17$  µg/ml. La concentración en fase acuosa del propofol en la formulación de propofol al 1% era de  $6,28 \pm 0,41$  µg/ml. La concentración en fase acuosa de propofol en DIPRIVAN era 4,1 µg/ml.

45 Estos resultados demostraron una reducción del 72% en la concentración en fase acuosa de Compuesto 1 en comparación con la de propofol en formulaciones idénticas, y una reducción del 57% en la concentración en fase acuosa del Compuesto 1 en comparación con la de propofol en DIPRIVAN.

**Ejemplo 8. Estudios Farmacocinéticos**

Se realizaron estudios farmacocinéticos (PK – siglas en inglés) en cerdos domésticos para evaluar los efectos farmacodinámicos del Compuesto 1 y para comparar dichos efectos con los de propofol.

Una formulación de Compuesto 1 al 0,5%, preparada según se describe en el Ejemplo 2 y formulada de acuerdo con el Ejemplo 6, se administró a 6 cerdos a través de infusión intravenosa (IV) durante 20 min a razón de 0,6 mg/kg/min (dosis total de 12 mg/kg). Las concentraciones en plasma de Compuesto 1 se compararon con datos históricos de propofol generados por un protocolo similar, en el que una formulación de propofol al 1%, formulada de la misma manera que el Compuesto 1, se administró a 5 cerdos a través de infusión IV durante 10 min a razón de 0,750 mg/kg/min (dosis total de 7,5 mg/kg).

Datos procedentes de este estudio indicaron que el Compuesto 1 exhibía un perfil farmacocinético similar al de propofol en el modelo con cerdos. Un modelo de tres compartimientos describió de la mejor manera los datos de Compuesto 1 y de propofol. La clarificación de Compuesto 1 excedía al flujo sanguíneo hepático estimado, de manera similar a propofol. El Compuesto 1 exhibía también una vía metabólica similar en cerdos a la de propofol en seres humanos: glucuronidación en la posición 1, siendo la posición 4 objeto de hidroxilación, seguido de conjugación con glucurónido y sulfato. Un estudio de escalación de la dosis en perros mostró concentraciones en plasmas similares en el período de reposo farmacológico para el Compuesto 1 y propofol, indicando asimismo tasas de aclaramiento similares en esas especies.

**Ejemplo 9. Efectos Anestésicos en Ratas**

Se estudió en ratas la respuesta a la dosis anestésica de la inyección IV de bolo de Compuesto 1, comparada con propofol.

Se utilizó un modelo de anestesia general para roedores validado (véase Hill-Venning C et al., 1996, Neuropharmacology 35, 1209; Lingamaneni R et al., 2001, Anesthesiology 94, 1050) para proporcionar una medida del inicio y la duración de la anestesia según se demuestra por la Pérdida del Reflejo de Reposicionamiento (LORR – siglas en inglés) y el tiempo de recuperación (intervalo de tiempo desde el retorno al reflejo de reposicionamiento hasta que la rata era capaz de agarrarse y trepar por un bastidor de acero y deambular normalmente). También se midió la dosis mínima para alcanzar la LORR y la dosis tolerada máxima (MTD – siglas en inglés).

Una formulación de Compuesto 1 al 1%, preparada según se describe en Ejemplo 2 y formulada de acuerdo con el Ejemplo 5, o DIPRIVAN se administró mediante inyección IV de bolo a razón de 2,5 ml/min a 6 ratas Sprague-Dawley machos (200 – 300 g) por grupo de dosis durante el tiempo requerido para administrar las dosis descritas más abajo. La potencia relativa se confirmó determinando la dosis requerida para provocar que el 50% de las ratas perdiera el reflejo de reposicionamiento (HD50) y las dosis requeridas para producir 7 minutos de anestesia (HD7min). Los intervalos de dosis estudiados eran 2, 3, 4, 7, 14 y 21 mg/kg para el Compuesto 1 y 3,5, 4,0, 7,0 y 14.0 mg/kg para DIPRIVAN.

Los resultados indicaban que la administración IV de bolo de Compuesto 1 producía una duración de la anestesia en ratas dependiente de la dosis. Los inicios de LORR eran menores que 15 s cuando los fármacos respectivos se administraron a una dosis de al menos 3 mg/kg para el Compuesto 1 y a una dosis de al menos 7,0 mg/kg para propofol. El Compuesto 1 producía una LORR en todas las dosis de al menos 3 mg/kg. Propofol no producía LORR alguna en 4 de 6 ratas testadas a razón de 3,5 mg/kg, pero si producía una LORR en todas las otras dosis testadas. La Tabla 1 compara los resultados de HD50, HD7min, MTD e índice terapéutico (TI; definido en esta memoria como la relación de MTD a HD7min) para el Compuesto 1 y propofol. Murió una rata cuando se administraron 14 mg/kg de DIPRIVAN. Murieron tres ratas cuando se administraron 21 mg/kg de Compuesto 1. El tiempo de recuperación mostró una pequeña relación con la dosis.

Tabla 1. Comparación de los resultados de HD50, HD7min, MTD y TI para el Compuesto 1 y propofol, administrados mediante una IV de bolo a ratas

	<b>Propofol</b>	<b>Compuesto 1</b>
HD50	3,8 mg/kg	2,3 mg/kg
HD7min	7,0 mg/kg	3,4 mg/kg
MTD	<14 mg/kg	14 mg/kg
TI	< 2	4,1

En resumen, el Compuesto 1 mostró una potencia a dosis menores que propofol y también mostró una MTD mayor y

un TI mejorado en comparación con propofol.

- 5 (S)-(+)-2-sec-butil-6-isopropilfenol, preparado de acuerdo con el Ejemplo 2, también se evaluó en este ensayo a dosis de 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28 y 35 mg/kg. La Tabla 1a indica los resultados para HD50, HD7min, MTD y TI para este compuesto. Una de seis ratas murió cuando se la administraron 28 mg/kg de (S)-(+)-2-sec-butil-6-isopropilfenol.

Tabla 1a. Resultados de HD50, HD7min, MTD y TI para (S)-(+)-2-sec-butil-6-isopropilfenol administrado mediante una IV de bolo a ratas

	(S)-(+)
HD50	5 mg/kg
HD7min	6,7 mg/kg
MTD	21 mg/kg
TI	3,1

- 10 En resumen, la potencia de (S)-(+)-2-sec-butil-6-isopropilfenol era similar a la de propofol. (S)-(+)-2-sec-butil-6-isopropilfenol exhibía una MTD mayor y una TI mejorada en comparación con propofol.

### **Ejemplo 10. Efectos Anestésicos y Hemodinámicos en Perros Beagle**

- 15 Se realizó un estudio de escalación de la dosis en perros para demostrar los efectos anestésicos y hemodinámicos de la administración IV de bolo de Compuesto 1 en comparación con propofol.

20 Los puntos finales para este estudio eran la relación de la dosis para la inducción, duración, profundidad y calidad de la anestesia y de los efectos hemodinámicos de la administración IV de bolo de Compuesto 1 o propofol. Se utilizaron una formulación de Compuesto 1 al 1%, preparada según se describe en el Ejemplo 2, y formulada de acuerdo con el Ejemplo 5 y una formulación de propofol al 1% formulada de la misma manera.

25 La medición electroencefalográfica (EEG) de la profundidad de la anestesia se midió con el Índice Biespectral (BIS) que es uno de varios sistemas utilizados para medir los efectos de fármacos anestésicos sobre el cerebro y para seguir la pista de cambios en el nivel de sedación o anestesia. BIS es un algoritmo matemático que analiza datos procedentes del EEG, y el resultado es un número único desde 100 (totalmente consciente) a 0 (EEG isoelectrico). Otras evaluaciones incluían las puntuaciones de la sedación, observaciones clínicas, presión sanguínea, electrocardiograma (ECG) y saturación de oxígeno.

30 A perros beagle (machos, 2-4 años de edad, 8-10 kg) se les implantaron dispositivos de acceso vascular. En el instante de la cirugía de implante, las cabezas de los perros fueron rasuradas, marcadas para la colocación del electrodo de EEG y se les inyectó BOTOX® (Allergan, Inc., Irvine, CA; complejo de toxina botulínica tipo A y neurotoxina purificada): se administraron en total 40 unidades por perro en 5 inyecciones intramusculares (IM) a través de la frente. Las inyecciones estaban previstas para suprimir el movimiento muscular y la interferencia electromiográfica (EMG) con la señal del BIS.

40 El estudio era un diseño de cruzamiento. Cada uno de los perros recibió 2 a 4 dosis IV de bolo escalantes (inyectadas a lo largo de 60 segundos) de Compuesto 1 o propofol, separadas por al menos 30 min (o hasta que el perro se despertó) hasta que se alcanzó la MTD. La MTD se definió como la dosis que reducía la presión sanguínea arterial media (MAP) en un 50% o a menos de 50 milímetros de mercurio (mmHg o mm de Hg). Todos los animales recibieron oxígeno suplementario y, si se necesitaba, un soporte ventilatorio después de 4 min de apnea.

45 La profundidad de la anestesia se determinó verificando la presencia o ausencia de un reflejo de las pestañas, respuesta a un "grifo entrecejo" o estímulo auditorio, pellizco en el dedo y respiración. La presencia de cada uno de los signos se puntuó como 1 y la ausencia de cada uno como 0. Esto permitió el cálculo de una Puntuación de Sedación Acumulativa en múltiples instantes a lo largo de los 30 min entre dosis (5 = despierto, 0 = apneico/anestesia profunda). La calidad de la anestesia se verificó anotando la suavidad de la inducción, la verificación cualitativa del tono muscular y la presencia de un movimiento involuntario. Episodios de movimiento involuntarios (p. ej. durante el brote) se puntuaron como presentes o ausentes a lo largo del período de observación para cada una de las dosis. Los efectos del BIS y hemodinámicos se analizaron con ANOVA de 2 vías, seguido de ensayo de t con la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples del efecto de tiempo y dosis.

#### **A. Efectos anestésicos**

- 55 Las capacidades de Compuesto 1 y propofol administrados por IV de bolo para efectuar una anestesia relacionada con la dosis en perros Beagle de respiración espontánea no pre-medicados (5-30 mg/kg/dosis; 3-6 perros por dosis de Compuesto 1; 1-5 perros por dosis de propofol se demuestran en la Tabla 2. Dos de 3 perros a los que se

administraron 15 mg/kg de propofol alcanzaron la MTD a 15 mg/kg. Por lo tanto, solamente a 1 perro se le administró la dosis de propofol de 30 mg/kg.

5 Tabla 2. Duración de la anestesia (tiempo de sueño) relacionada con la dosis para el Compuesto 1 y propofol después de la administración IV de bolo a perros

<b>Dosis</b>	<b>Propofol</b>	<b>Compuesto 1</b>
5 mg/kg	13 min	23 min
10 mg/kg	28 min	33 min
15 mg/kg	43 min	40 min
30 mg/kg	69 min	71 min

10 Los datos también indicaban que la anestesia se inducía en el espacio de 1 min en todas las dosis para el Compuesto 1 y propofol. La duración de la anestesia, medida por el tiempo de sueño, era similar en la mayoría de las dosis para el Compuesto 1 y propofol. Las puntuaciones de la sedación acumulativa demostraron una profundidad anestésica aproximadamente equipotente tanto para propofol como para Compuesto 1 por encima de 5 mg/kg. No existía diferencia significativa alguna entre los valores BIS para perros a los que se administró Compuesto 1 a razón de 10 mg/kg o propofol a razón 10 mg/kg o 15 mg/kg. El Compuesto 1 producía un efecto mayor sobre BIS a dosis de al menos 15 mg/kg, pero estas dosis eran muy elevadas y, en potencia, no clínicamente relevantes. La calidad de la anestesia (suavidad de la inducción, verificación cualitativa del tono muscular, presencia de movimiento involuntario) de Compuesto 1 era similar a propofol.

20 (S)-(+)-2-sec-butil-6-isopropilfenol, producido de acuerdo con el Ejemplo 2, también se evaluó en este ensayo. La Tabla 2a muestra la duración de la anestesia (tiempo de sueño) relacionada con la dosis para este compuesto.

Tabla 2a. Duración de la anestesia (tiempo de sueño) relacionada con la dosis para (S)-(+)-2-sec-butil-6-isopropilfenol y propofol después de la administración IV de bolo a perros

<b>Dosis</b>	<b>(S)-(+)</b>
5 mg/kg	12 min
10 mg/kg	33 min
15 mg/kg	50 min
30 mg/kg	56 min

25 Los datos indicaban que la duración de la anestesia era similar para el Compuesto 1 y propofol.

#### B. Efectos Hemodinámicos: Presión Sanguínea

30 Datos hemodinámicos, tal como presión arterial media (MAP) se registraron en la línea base, a los 1, 2, 4, 8, 15, 20 y 30 min. El Compuesto 1 se administró a 5, 10, 15 y 30 mg/kg a 6, 4, 3 y 3 perros, respectivamente. Propofol se administró a las mismas dosis a 3, 5, 5 y 1 perros, respectivamente. Solamente 1 perro recibió 30 mg/kg de propofol, debido a que los criterios de la MTD se alcanzaron con 15 mg/kg en dos animales. Los datos se analizaron con un ANOVA de 2 vías, seguido de ensayo de t con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

35 Una comparación de los datos indicó que propofol producía un efecto significativamente mayor sobre la MAP que el Compuesto 1. La Tabla 3 proporciona un ejemplo en el que los cambios en el porcentaje de presión arterial (MAP %) desde la línea base 4 min después de la administración IV de bolo de 10, 15 ó 30 mg/kg de Compuesto 1 se comparan con los cambios en MAP % efectuados por las mismas dosis que propofol.

40 Tabla 3. Cambios en la presión arterial media relacionados con la dosis medidos como cambio de MAP% desde la línea base 4 min después de la administración IV de bolo de Compuesto 1

<b>Dosis</b>	<b>Propofol</b>	<b>Compuesto 1</b>
10 mg/kg	-22%	5%
15 mg/kg	-32%	-19%
30 mg/kg	-66%*	-41%

45 \* Solamente 1 perro se sometió a ensayo a 30 mg/kg de propofol a la vista de que 2 perros habían alcanzado los criterios de la MTD a 15 mg/kg de propofol.

(S)-(+)-2-sec-butil-6-isopropilfenol, producido de acuerdo con el Ejemplo 2, también se evaluó en este ensayo. Una

comparación de los datos indicaba que propofol producía un efecto significativamente mayor sobre la MAP que lo hacía (S)-(+)-2-sec-butil-6-isopropilfenol. La Tabla 3a proporciona un ejemplo, comparando los cambios en MAP % de la línea base a los 4 min.

- 5 Tabla 3a. Cambios en la presión arterial media relacionados con la dosis medidos como cambio de MAP% desde la línea base 4 min después de la administración IV de (S)-(+)-2-sec-butil-6-isopropilfenol a perros

Dosis	(S)-(+)
10 mg/kg	+3%
15 mg/kg	+1%
30 mg/kg	-33%

### **Ejemplo 11. Efectos Anestésicos y Hemodinámicos en Cerdos**

10 Los efectos anestésicos y hemodinámicos del Compuesto 1 y propofol se compararon en cerdos anestesiados y ventilados a los que se les infundió IV una formulación de Compuesto 1 al 0,5%, preparada según se describe en el Ejemplo 2 y formulada de acuerdo con el Ejemplo 6, o DIPRIVAN (emulsión inyectable de propofol al 1%). Las verificaciones incluían mediciones de EEG de la profundidad de anestesia utilizando BIS, datos farmacocinéticos, presión sanguínea, ECG, ritmo cardiaco, gasto cardiaco, temperatura corporal y saturación de oxígeno.

15 Los experimentos se realizaron en puercos de cualquier sexo (peso medio 33,6 kg) criados en granjas comerciales. La anestesia se indujo con isoflurano. El acceso intravascular se obtuvo de una vena de la oreja. A cada uno de los cerdos se les entubó y ventiló mecánicamente. La oxigenación de los tejidos se vigiló utilizando una oximetría de pulsos continua colocada en la lengua. La ventilación se vigiló utilizando un analizador de gas inspirado/expirado que medía el oxígeno, dióxido de carbono y potentes concentraciones de agente de inhalación. Las estipulaciones del ventilador se ajustaron según se necesitaba para mantener un estado estacionario.

20 Se consiguió un nivel continuo de anestesia con isoflurano, y una infusión de pancuronium (10 mg/h). El ECG se vigiló a lo largo del estudio. La presión sanguínea arterial se vigiló a través de la arteria femoral izquierda canulada. Cada 5 segundos, se recogieron la MAP, presiones arteriales sistólica y diastólica y el ritmo cardiaco. Una vena yugular interna se canuló con un catéter de arteria pulmonar para las estimaciones de termodilución del gasto cardiaco y de la temperatura de la sangre. La temperatura corporal se mantuvo en 37°C. La instrumentación para la vigilancia del EEG se consiguió utilizando una disposición ordenada de electrodos adhesivos sobre las regiones fronto-occipitales (Aspect Medical, Norwood, MA, EE.UU.).

25 El diseño experimental incluía un período de estabilización durante 30 min, seguido de infusión IV de Compuesto 1 (0,6 mg/kg/min x 20 min) o propofol (0,750 mg/kg/min x 10 min). La infusión respectiva fue seguida por un período de reposo farmacológico de 180 min. Las mediciones hemodinámicas y las muestras de sangre para el análisis farmacocinético se tomaron en la pre-infusión, cada 2 min durante la infusión de Compuesto 1 o propofol y a intervalos frecuentes durante el período de reposo farmacológico. Los tiempos y tasas de infusión para el Compuesto 1 y propofol se determinaron previamente para producir una reducción máxima de BIS (< 10) durante el período de infusión. Muestras de la sangre arterial para determinar pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, glucosa, potasio y lactato se midieron en la línea base antes de la infusión de Compuesto 1 o propofol, durante la infusión y cada hora después de la infusión.

#### **A. Efectos Anestésicos**

35 Compuesto 1 y propofol producían una supresión máxima de BIS (< 10) con infusiones IV de 17,3 ± 1,9 min de 0,6 mg de Compuesto 1 por kg por min y de 9,4 ± 1,9 min de 0,750 mg de propofol por kg por min, respectivamente. El efecto sobre el EEG era reversible y volvía a la línea base en el espacio de 60 min.

#### **B. Efectos Hemodinámicos**

40 La presión arterial media y el ritmo cardiaco se midieron a intervalos a lo largo de la infusión IV y del período de reposo farmacológico con Compuesto 1 (0,6 mg/kg/min, 6 cerdos) y propofol (0,750 mg/kg/min, 6 cerdos). Los resultados se muestran en las Figuras 3 y 4, respectivamente. Se tomaron muestras de gas de la sangre arterial procedentes de cerdos a los que se les infundió Compuesto 1 y se analizaron para los valores del gas de la sangre y de la química del suero.

55 Los valores MAP y HR de la línea base no eran diferentes entre el Compuesto 1 y propofol. Ambos compuestos reducían la MAP, pero el propofol producía una disminución significativamente mayor en la MAP que el Compuesto 1. La HR más baja medida para propofol era significativamente menor que la HR más baja medida para el Compuesto 1. Tanto HR como MAP retornaban a la línea base después de la interrupción de las infusiones de

Compuesto 1 o propofol.

5 El gas de la sangre arterial y los valores de la química del suero se encontraban dentro de los límites normales. El Compuesto 1 no producía alteraciones metabólicas significativas algunas tales como acidosis metabólica o lactato incrementado.

### **Ejemplo 12. Actividad Anti-emética**

10 El Compuesto 1 se sometió a ensayo en cuanto a su potencial anti-emético en hurones y se comparó con la de propofol.

15 Hurones de descendencia masculina que pesaban 1,0-1,5 kg con dispositivos de acceso vascular en la vena yugular se alojaron en un ciclo 12/12 horas de luz/oscuridad bajo temperatura controlada, proporcionándoles alimentos y agua "ad libitum". Cada día del estudio, se presentó la comida a los hurones una hora antes de la dosificación. Inmediatamente antes de la dosificación, se retiró la comida y el agua. A los hurones se les administró por infusión IV una formulación de Compuesto 1 al 1%, preparada según se describe en el Ejemplo 2 y formulada de acuerdo con el Ejemplo 5, o DIPRIVAN; véase Wynn RL. et al, 1993, Eur J Pharmacol 241, 42 re DIPRIVAN administración en hurones. Después de la administración de Compuesto 1 o DIPRIVAN, los animales se dispusieron en jaulas limpias y transparentes (con cierres) y se dejaron sin retención durante un período de observación de 45 min por parte de un observador que desconocía el tratamiento específico administrado.

20 La emesis en hurones se caracteriza por contracciones abdominales rítmicas que están asociadas con la expulsión oral de material sólido o líquido del tracto gastrointestinal (es decir, vómito) o con movimientos que no incluyen el paso de material (es decir, arcadas). Los episodios de arcadas y/o vómitos se consideraron episodios separados cuando el intervalo entre arcadas y/o vómitos excedía de 5 s.

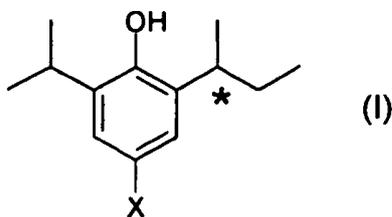
30 La actividad pro-emética del Compuesto 1 o propofol se estudió en 6 hurones por fármaco como sigue: los hurones se anestesiaron mediante inhalación de isoflurano. Compuesto 1 o propofol se administraron mediante una infusión IV durante 15 min a razón de 1 mg/kg/min. Después de terminada la infusión, los hurones fueron observados continuamente durante 45 min y se contaron el número de vómitos y arcadas.

35 La actividad anti-emética de Compuesto 1 o propofol se estudió en 6 hurones por cada fármaco como sigue: a los hurones se les anestesió con isoflurano, se les administró Compuesto 1 o propofol mediante una infusión IV durante 15 min a razón de 1 mg/kg/min. Después de terminada la infusión, 0,5 mg/kg de sulfato de morfina se administraron por vía subcutánea, y los hurones se vigilaron durante 45 min según se describe arriba. A seis hurones adicionales se les administró por vía subcutánea 0,5 mg/kg de sulfato de morfina solamente.

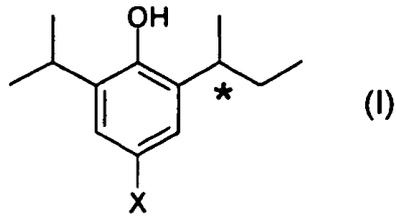
40 Sulfato de morfina (0,5 mg/kg) solo era pro-emético en hurones, proporcionando 15 episodios de vómitos y 157 arcadas. El Compuesto 1 no producía episodio alguno de vómitos ni de arcadas cuando se administraba solo. A los hurones a los que se administró el Compuesto 1 en presencia de morfina, exhibían 1 vómito y 47 arcadas. Hurones que recibían propofol y sulfato de morfina exhibían 3 vómitos y 47 arcadas. Por lo tanto, tanto Compuesto 1 como propofol reducían la incidencia de los vómitos y de las arcadas en presencia de morfina.

REIVINDICACIONES

1.- Un estereoisómero (-) de fórmula (I):

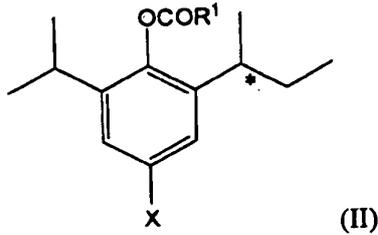


- 5 en donde X es H o F, o una sal del mismo.
- 2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en que X es H.
- 4.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3 y un soporte farmacéuticamente aceptable.
- 15 5.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que se formula para la administración intravenosa.
- 20 6.- Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que se formula como una emulsión de lípidos.
- 7.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3 para uso en la terapia médica.
- 8.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3 para uso en un método para inducir o mantener una anestesia general en un animal.
- 25 9.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3 para uso en un método de fomentar la sedación en un animal.
- 30 10.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3 para uso en un método de fomentar un efecto anti-emético en un animal.
- 11.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3 para el tratamiento de náuseas o vómitos.
- 35 12.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3 para el tratamiento de una migraña en un animal.
- 13.- Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3 en la preparación de un medicamento para inducir o mantener una anestesia general en un animal.
- 40 14.- Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3 en la preparación de un medicamento para fomentar la sedación en un animal.
- 15.- Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3 en la preparación de un medicamento para fomentar un efecto anti-emético en un animal.
- 45 16.- Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de náuseas o vómitos.
- 17.- Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una migraña en un animal.
- 50 18.- Un procedimiento para preparar un estereoisómero (-) de fórmula (I):



en donde X es H o F; o una sal del mismo, que comprende:

(a) hidrolizar un diastereoisómero de éster (-)-2-sec-butil-6-isopropilfenílico de ácido carbámico de fórmula

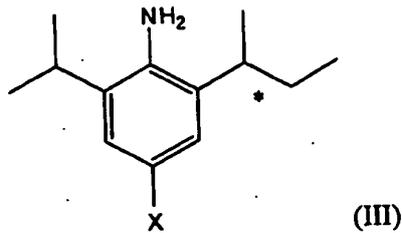


5

en que R¹ representa un grupo amino quiral;

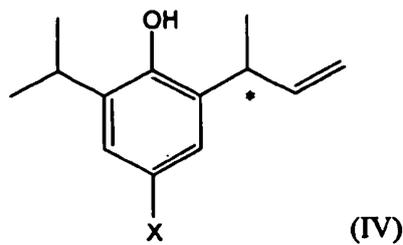
(b) diazotizar una correspondiente (-)-2-sec-butil-6-isopropil-anilina de fórmula

(III):



10

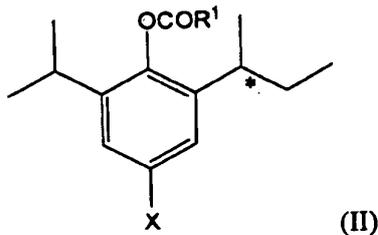
(c) reducir un correspondiente 2-(1-metilalil)-6-isopropilfenol de fórmula (IV):



15 seguido, si se requiere, de la formación del fenol libre o una sal del mismo.

19.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en el que X es H.

20.- Un diastereoisómero de éster (-)-2-sec-butil-6-isopropilfenílico del ácido carbámico de fórmula (II):



20

en que R¹ representa un grupo amino quiral; y X es H ó F.

25 21.- Un diastereoisómero de acuerdo con la reivindicación 20, en el que R¹ es un grupo (R)-1-ariletilamino.

Figura 1

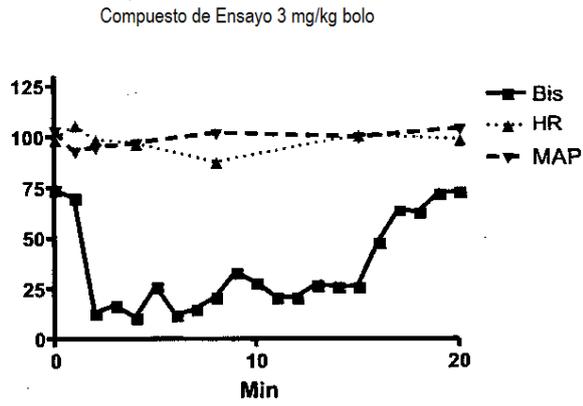


Figura 2

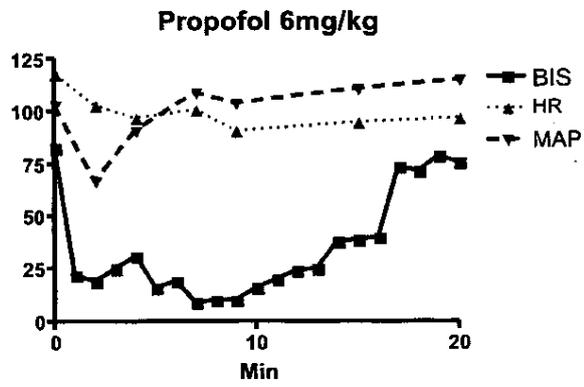


Figura 3

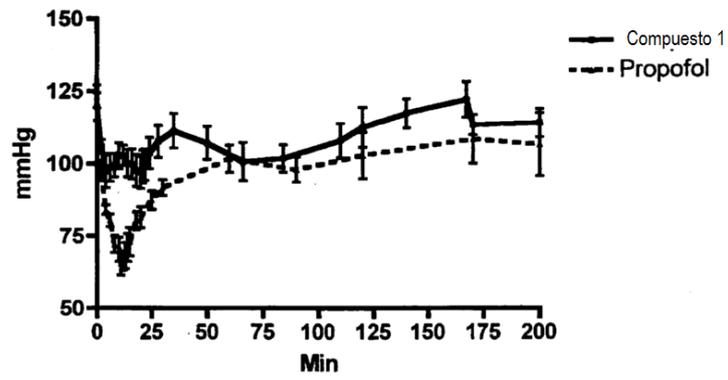


Figura 4

