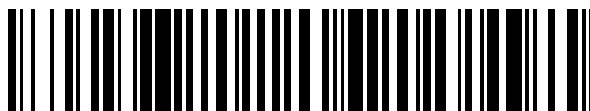


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 501 592**

51 Int. Cl.:

C07C 37/055 (2006.01)

C07C 39/06 (2006.01)

C07C 271/44 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

C07C 39/27 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2008 E 10014318 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2301908**

54 Título: **Estereoisómero (-) de 2,6-di-sec-butilfenol y análogos del mismo para fomentar el efecto antiemético, tratamiento de náuseas y vómitos y tratamiento de migraña**

30 Prioridad:

09.05.2007 US 928327 P

09.05.2007 US 928429 P

09.05.2007 US 928296 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.10.2014

73 Titular/es:

SOWOOD HEALTHCARE LLC (100.0%)
31 Saint James Ave., Suite 955, c/o Sowood
Capital Management LP
Boston, MA 02116, US

72 Inventor/es:

JENKINS, THOMAS E.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 501 592 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

5 Estereoisómero (-) de 2,6-di-sec-butilfenol y análogos del mismo para fomentar el efecto antiemético, tratamiento de náuseas y vómitos y tratamiento de migraña

Antecedentes de la invención

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

15 El propofol es un agonista de GABA_A que activa múltiples subtipos de receptores GABA_A, que son canales de iones que transportan aniones cloro a través de las membranas celulares al sistema nervioso central. Aunque propofol es aquiral, mezclas racémicas de un cierto número de dialquil-fenoles son agonistas conocidos del receptor GABA_A (James *et al.*, *J. Med. Chem.* 23, 1350, 1980; Krasowski *et al.*, *J. Pharmacol. & Exp. Therapeutics* 297,338,2001). James *et al.*, Informe que encuentra que propofol es superior en su perfil general a otros análogos evaluados.

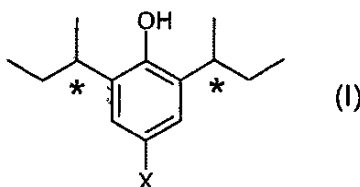
20 Propofol es preferido por muchos médicos debido a sus excelentes perfiles farmacocinéticos, farmacodinámicos, de emergencia y recuperación. Sin embargo, los efectos secundarios no deseados (p. ej., depresión respiratoria, síndrome de UCI, dolor de la inyección y efectos hemodinámicos) producidos en o cerca de la dosis terapéutica limitar en gran medida su utilidad en múltiples entornos clínicos. De particular preocupación son los efectos hemodinámicos. La administración de propofol, particularmente en forma de bolo, produce a menudo disminuciones en la presión arterial sin un aumento compensatorio en el ritmo cardíaco. Una diversidad de afecciones clínicas es incompatible con el uso de propofol debido a las consecuencias hemodinámicas no deseadas y potencialmente nocivas. Ejemplos de tales afecciones incluyen enfermedades cardiovasculares, tales como la enfermedad de la arteria coronaria, miocardiopatía, enfermedad isquémica del corazón, enfermedad cardíaca valvular y la enfermedad cardíaca congénita. La hipertensión crónica, enfermedad cerebrovascular, lesión cerebral, y la edad avanzada pueden hacer el uso de propofol difícil o problemático debido a sus propiedades hemodinámicas. Pacientes con pérdida aguda de sangre, deshidratación o infección grave, incluidos aquellos con choque hemorrágico, choque hipovolémico o choque séptico pueden estar expuestos a peligros excesivos en caso de emplear propofol. Las propiedades hemodinámicas de propofol pueden limitar su uso en pacientes que reciben otros medicamentos o tratamientos tales como anestesia espinal, anestesia epidural, o medicamentos vasoactivos.

35 Krasowski *et al.*, 2001, *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 297, Nº 1 págs. 338-351, describe estudios de un cierto número de análogos del propofol (2,6-di-isopropilfenol) anestésico general, incluido propofol (2,6-di-isopropilfenol) racémico y 2,6-di-sec.-butilfenol.

40 La patente de EE.UU. Nº 2.747.982, concedida el 29 de mayo de 1956, describe 4-bromo- y 4-cloro-2,6-di-sec.-butilfenol para uso en el control del crecimiento de vegetación.

Sumario de la Invención

Un primer aspecto de la presente es un estereoisómero (-) de fórmula (I):



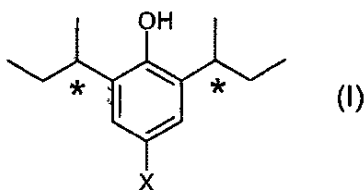
45 en donde X es H o F, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para: fomentar un efecto antiemético en un animal; tratar náuseas o vómitos; o tratar una migraña en un animal.

50 En una realización, el estereoisómero (-) es para fomentar un efecto antiemético en un animal. En una realización, X es H.

En una realización, el estereoisómero (-) es para tratar náuseas o vómitos. En una realización, X es H.

55 En una realización, el estereoisómero (-) es para tratar una migraña en un animal. En una realización, X es H.

Un segundo aspecto de la presente es el uso de un estereoisómero (-) de fórmula (I):



en donde X es H o F, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para: fomentar un efecto antiemético en un animal; o tratar náuseas o vómitos; o tratar una migraña en un animal.

5 En una realización, el uso es el uso en la preparación de un medicamento para fomentar un efecto antiemético en un animal. En una realización, X es H.

En una realización, el uso es el uso en la preparación de un medicamento para tratar náuseas o vómitos. En una realización, X es H.

10 En una realización, el uso es el uso en la preparación de un medicamento para tratar una migraña en un animal. En una realización, X es H.

Breve Descripción de los Dibujos

15 La Figura 1 muestra el efecto sobre la presión arterial media (mm de Hg) en cerdos tras infusión IV del estereoisómero (-) de fórmula (I), en que X es H, en comparación con propofol.

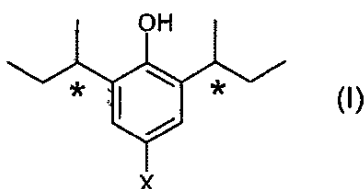
20 La Figura 2 muestra el efecto sobre el ritmo cardiaco (latidos por minuto) en cerdos tras infusión IV del estereoisómero (-) de fórmula (I), en que X es H, en comparación con propofol.

La Figura 3 muestra el efecto sobre el gasto cardiaco (litros por minuto o L/min) en cerdos tras infusión IV del estereoisómero (-) de fórmula (I), en que X es H, en comparación con propofol.

Descripción Detallada de la Invención

Se describen en esta memoria compuestos terapéuticos que demuestran una actividad farmacológica similar o mejorada en comparación con propofol junto con un perfil hemodinámico mejorado.

30 Por consiguiente, se describe en esta memoria un estereoisómero (-) de fórmula (I):



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

35 También se describe en esta memoria una composición farmacéutica que comprende un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un soporte farmacéuticamente aceptable.

También se describe en esta memoria un método para tratar náuseas, vómitos, migraña, condiciones neurodegenerativas del sistema nervioso (*p. ej.*, enfermedad de Friedrich, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS – siglas en inglés), esclerosis múltiple (MS – siglas en inglés), enfermedad de Pick, etc.), trauma en el sistema nervioso central (*p. ej.*, fractura de cráneo y su edema resultante, conmoción, contusión, hemorragias cerebrales, lesiones por cizalla, hematoma subdural y epidural y lesión de la médula espinal (*p. ej.*, lesión mecánica debido a la compresión o flexión de la médula espinal)), convulsiones (*p. ej.*, convulsiones epilépticas) o una enfermedad asociada a los radicales libres (*p. ej.*, lesión por reperfusión isquémica, enfermedades inflamatorias, lupus eritematoso sistémico, infarto de miocardio, apoplejía, hemorragia traumática, formación de cataratas, uveítis, enfisema, úlceras gástricas, neoplasia, enfermedad por radiación, etc.) en un animal, método que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 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.

- 5 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.
- 10 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.
- 15 También se describe en esta memoria un método para fomentar un efecto ansiolítico 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 tratar la abstinencia de 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.
- 25 También se describe en esta memoria un método para fomentar un efecto antiemético 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 agonizar un receptor 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.
- 35 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 o profármaco del mismo.
- 40 También se describe en esta memoria un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia médica.
- 45 También se describe en esta memoria el uso de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para el tratamiento de 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 en el sistema nervioso central (*p. ej.*, fractura de cráneo y su edema resultante, conmoción cerebral, contusión, hemorragias cerebrales, lesiones de cizalla, hematoma subdural y epidural, y lesión de la médula espinal (*p. ej.*, lesión mecánica debido a la compresión o flexión de la médula espinal)), convulsiones (*p. ej.*, ataques epilépticos) o una enfermedad asociada a los radicales libres (*p. ej.*, lesión por reperusión isquémica, enfermedades inflamatorias, lupus sistémico eritematoso, infarto de miocardio, apoplejía, hemorragia traumática, formación de cataratas, uveítis, enfisema, úlceras gástricas, neoplasia, enfermedad por radiación, etc.) en un animal.
- 50 También se describe en esta memoria el uso de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para inducir o mantener la anestesia general en un animal.
- 55 También se describe en esta memoria 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.
- 60 También se describe en esta memoria el uso de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para tratar una migraña en un animal.
- 65 También se describe en esta memoria 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.
- También se describe en esta memoria 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.
- También se describe en esta memoria el uso de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para tratar la abstinencia de la adicción en un animal.

También se describe en esta memoria el uso de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para fomentar un efecto antiemético en un animal.

5 También se describe en esta memoria el uso de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para agonizar un receptor GABA en un animal.

También se describen en esta memoria procedimientos y compuestos intermedios sintéticos descritos en esta memoria que son útiles para la preparación de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal del mismo.

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

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

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

20 En comparación con propofol, se ha encontrado (R,R)-2,6-di-sec.-butilfenol para demostrar un perfil general sorprendentemente mejorado de la actividad como un anestésico. Más particularmente, se ha encontrado que el compuesto produce un efecto más potente sobre la actividad anestésica, para exhibir un índice terapéutico superior y para mantener un perfil farmacocinético equiparable, p. ej., exhibir una tasa de aclaramiento similar. El compuesto también puede producir un efecto menos potente sobre la presión arterial media, el ritmo cardíaco y/o el gasto cardíaco. Además, se cree que los ensayos clínicos demostrarán que el compuesto causa menos dolor en la inyección que el propofol. El dolor de la inyección asociado con propofol se ha correlacionado con la concentración de propofol en la fase acuosa de su vehículo de emulsión de lípidos. Cuando se formula en emulsiones de lípidos idénticos, se ha encontrado que la concentración de la fase acuosa de (R,R)-2,6-di-sec.-butilfenol se reduce de manera significativa (en más de un 90%) en comparación con propofol.

25 También se ha encontrado, inesperadamente, que los otros dos isómeros de 2,6-di-sec.-butilfenol, los estereoisómeros (S,S) o (+) y (meso), demuestran perfiles hemodinámicos mejorados junto con actividades farmacológicas similares o mejoradas, en comparación con propofol. Sin embargo, se ha encontrado que el perfil global mejorado de la actividad como un anestésico de (R,R)-2,6-di-sec.-butilfenol es único para este isómero de este dialquilfenol.

30 Por consiguiente, los compuestos descritos en esta memoria son particularmente útiles para inducir o mantener la anestesia general o fomentar la sedación en un paciente. Son particularmente útiles para anestesiarse a pacientes que tienen una elevada susceptibilidad a los efectos hemodinámicos. Tales pacientes incluyen pacientes que padecen enfermedades cardiovasculares tales como la enfermedad de la arteria coronaria, miocardiopatía, enfermedad isquémica del corazón, enfermedad cardíaca valvular y enfermedad cardíaca congénita; pacientes que padecen hipertensión crónica, enfermedad cerebrovascular, o lesión cerebral; pacientes de edad avanzada (por ejemplo, más de 50, 60, 70 u 80 años de edad.); pacientes con 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 medicamentos vasoactivos; véase, p. ej., Reich DL et al. 2005, Anesth Analg 101, 622. Por ejemplo, el paciente puede ser uno para el que el estado físico, según la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA), es al menos 3. También se describe en esta memoria la administración de compuestos descritos en esta memoria a pacientes que no han sido pre-medicados para el dolor en la inyección.

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

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

45 El término "tratar" una enfermedad o trastorno incluye 1) aliviar la enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos del mismo), 2) aliviar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el paciente, 3) inhibir la enfermedad o trastorno que puede ser físicamente (p. ej., estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (p. ej., estabilización de un parámetro físico) o ambos, o 4) retrasar la aparición de la enfermedad o trastorno.

50 La pureza estereoisomérica de los compuestos descritos en esta memoria puede establecerse por métodos analíticos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se puede hacer uso de reactivos de desplazamiento de RMN quirales, análisis cromatográfico de gases utilizando columnas quirales, análisis de cromatografía líquida de alta presión utilizando columnas quirales, polarimetría, dilución isotópica, calorimetría, métodos enzimáticos, electroforesis capilar en geles quirales, formación de derivados diastereoméricos por reacción con reactivos quirales y análisis convencional a través de métodos analíticos establecidos para establecer la pureza estereoquímica de un estereoisómero específico. Alternativamente, se

puede utilizar la síntesis utilizando materiales de partida de enriquecimiento estereoquímico conocido para establecer la pureza estereoquímica de los compuestos descritos en esta memoria. Otros métodos analíticos para demostrar la homogeneidad estereoquímica son conocidos en el sector.

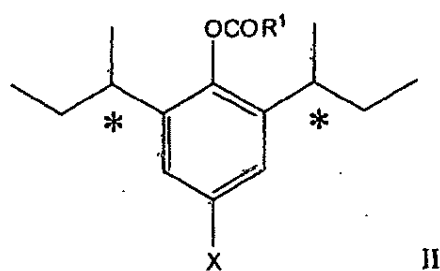
- 5 También se describe en esta memoria un estereoisómero de fórmula (I) o una sal del mismo en una forma no racémica (es decir, un forma enriquecida en los enantiómeros) en los centros marcados con "*" en la fórmula (I). Por lo tanto, se describe en esta memoria un estereoisómero de fórmula (I) en una mezcla enriquecida que contiene no más de 45% de otros enantiómeros o diastereómeros de ese compuesto de fórmula (I) que se muestra o su sal. El enantiómero (-) aislado en el Ejemplo 1 que figura a continuación es un estereoisómero específico.
- 10 formas de realización, una mezcla enriquecida contiene no más de aproximadamente 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1 % de otros enantiómeros o diastereómeros de un compuesto de fórmula (I) o su sal. En otra forma de realización, una mezcla enriquecida contiene menos de aproximadamente 1% de otros enantiómeros o diastereómeros de un compuesto de fórmula (I) o su sal.

15 Métodos para Preparar un Compuesto de Fórmula (I)

Generalmente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante al menos tres estrategias diferentes. En una estrategia, una mezcla racémica y/o diastereomérica se prepara utilizando métodos convencionales de síntesis orgánica o adquiridos de fuentes comerciales y la mezcla se resuelve utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación en columnas quirales (véase el Ejemplo 1 más adelante), formación de derivados y separación o resolución cinética de los mismos, etc. para proporcionar estereoisómeros sustancialmente puros de fórmula (I) o mezclas enriquecidas en estereoisómeros de compuestos de fórmula (I). Alternativamente, se puede utilizar la síntesis asimétrica para preparar compuestos de fórmula (I). Se pueden utilizar precursores quirales conocidos para preparar los estereoisómeros sustancialmente puros de fórmula (I) o mezclas enriquecidas en estereoisómeros de compuestos de fórmula (I) utilizando métodos conocidos. Otros métodos incluyen la preparación de compuestos intermedios quirales utilizando, por ejemplo, hidrogenación enantioselectiva, reducción enantioselectiva, formación enantioselectiva del enlace carbono-carbono, escisión enzimática de acetatos racémicos, etc., seguido de la conversión en un compuesto de fórmula (I) utilizando métodos convencionales de la síntesis orgánica.

30 En un método, se puede preparar un estereoisómero de fórmula (I) utilizando un isocianato quiral para formar una mezcla de diastereómeros de carbamato que se pueden separar para proporcionar el diastereómero deseado de fórmula (I) después de la hidrólisis del residuo carbamato.

- 35 También se describe en esta memoria un procedimiento para la preparación de un estereoisómero (-) de fórmula (I) o una sal del mismo, que comprende hidrolizar un éster (-)-2,6-di-sec-butilfenílico de ácido carbámico diastereoisómero de fórmula



40 en la que R¹ representa un grupo amino quiral, seguido, si se requiere, de formar el fenol libre o una sal (tal como una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

45 La hidrólisis se puede efectuar haciendo reaccionar el carbamato con una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio o de sodio, que proporciona una sal del estereoisómero (-) de fórmula (I) tal como una sal de metal alcalino. El fenol libre se puede obtener mediante el tratamiento de 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.

50 El material de partida de carbamato se puede preparar haciendo reaccionar una mezcla racémica del correspondiente 2,6-di-sec-butilfenol con un isocianato quiral para proporcionar una mezcla de diastereoisómeros que comprenden el diastereoisómero de éster (-)-2,6-di-sec-butilfenílico de ácido carbámico; y separar el correspondiente diastereoisómero de éster (-)-2,6-di-sec-butilfenílico de ácido carbámico de fórmula (II).

55 El isocianato quiral puede ser, por ejemplo, un 1-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-butyl-6-isopropilfenílico de ácido 1-ariletilcarbámico. El diastereoisómero deseado se puede separar por cromatografía utilizando, por ejemplo, sílice como la fase estacionaria, o mediante cristalización.

Se ha encontrado, sorprendentemente, que el uso de R-(+)-1-feniletisocianato en el método anteriormente descrito proporciona una separación, excepcionalmente buena, de los estereoisómeros de 2,6-di-sec-butilfenol, en comparación con el uso de otros reactivos de acilación o sulfonación quirales tales como ácidos carboxílicos quirales o ácidos sulfónicos quirales.

5 También se describen en esta memoria procedimientos para la preparación de un estereoisómero de fórmula (I) o una sal del mismo.

10 Sales

En los casos en que los compuestos sean de un carácter lo suficientemente ácido, una sal de un compuesto de fórmula (I) puede ser útil como un compuesto intermedio para aislar o purificar un compuesto de fórmula (I) o una mezcla enriquecida de los mismos. 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 estándares 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).

20 Composiciones farmacéuticas

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, p. ej., por vía oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) pueden ser administrados sistémicamente, en combinación con soportes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes o soportes comestibles. Tales composiciones y preparaciones pueden contener al menos 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y puede oscilar convenientemente entre aproximadamente 0,1% 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.

35 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. Por lo tanto, para la administración intravenosa, los compuestos de fórmula (I) se formulan típicamente en medios acuosos utilizando uno o más disolventes inmiscibles con el agua y 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 etilendiaminotetraacético (EDTA) o metabisulfito de sodio. Emulsiones de aceite-en-agua útiles que contienen un conservante tal como EDTA, que pueden utilizarse en conjunción con compuestos descritos en esta memoria se describen en las Patentes de Estados Unidos N^os 5.908.869, 5.714.520, 5.731.356 y 5.731.355.

45 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 manufacturado tal como oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, un éster de glicerol, polioxilo o aceite de ricino hidrogenado. El disolvente inmiscible con agua también puede ser un aceite marino tal como, por ejemplo, hígado 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., *Lípid Biotechnology*, T.M. Kuo y H.W. Gardner (comps.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York, NY). Muchos lípidos estructurados están disponibles de proveedores comerciales tales como Danisco A/S, Copenhagen Dinamarca y S&J Lípidos, Ostrander, OH.

60 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también pueden contener 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 soja, y fosfolípidos modificados o manipulados artificialmente o mezclas de los mismos. En algunas formas de realización, los emulsionantes son fosfolípidos del huevo y fosfolípidos de soja. Fosfolípidos de la yema del huevo incluyen fosfatidilcolina, lecitina y fosfatidiletanolamina.

5 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 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 forma de realización, una formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% (p/p) de un compuesto de fórmula (I) y de aproximadamente 0% a aproximadamente 50% (p/p) de un disolvente inmiscible en agua.

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

15 Las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria se pueden hacer isotónicas con la sangre mediante la incorporación de un modificador de la tonicidad adecuado. El glicerol se utiliza con mayor frecuencia 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 pH fisiológicamente neutro, típicamente en el intervalo de 6,0-8,5. El pH se puede ajustar mediante la adición de una base, por ejemplo NaOH o NaHCO₃, o en algunos casos de un ácido tal como HCl.

20 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-agua similares.

25 Los 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 (C₆-C₁₂). En algunas formas de realización, el triglicérido es un éster de un ácido graso C₈-C₁₀. Triglicéridos adecuados para la formulación de compuestos de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, Miglyol® (Condea Chemie GmbH (Witten, Alemania). Por ejemplo, Miglyol® 810 u 812 (glicérido caprílico (C₁₀)/cáprico (C₈)) es útil para la formulación de los compuestos de fórmula (I).

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

35 Todavía otras formulaciones adecuadas para uso en la presente invención se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Filadelfia, Pa., 19ª ed. (1995).
Administración Terapéutica / Profiláctica Y Dosis

40 Un compuesto de fórmula (I) y/o composiciones farmacéuticas del mismo se pueden administrar solos o en combinación con otros agentes farmacéuticos, incluyendo compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos. Los compuestos descritos en esta memoria pueden administrarse o aplicarse *per se* o en forma de composiciones farmacéuticas. La composición farmacéutica específica depende del modo de administración deseado, como es bien conocido por el experto en la materia.

45 Los compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden administrar a un sujeto mediante inyección intravenosa en bolo, 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, los compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos son entregados a través de formas de dosificación de liberación sostenida, incluyendo formas de dosificación oral de liberación sostenida. La administración puede ser sistémica o local. Se conocen diversos sistemas de entrega, (p. ej., encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, sistemas de administración de fármacos de "analgesia controlada del paciente", etc.) que pueden ser utilizados para entregar compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos.

50 La cantidad de compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos que será eficaz se puede determinar mediante técnicas clínicas estándares conocidas en la técnica. La cantidad de compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos administrada dependerá, por supuesto, entre otros factores, del sujeto que esté siendo tratado, del peso del sujeto, de la edad del sujeto, del estado del sujeto, del efecto pretendido de los compuestos, de la manera de administración y del juicio del médico que prescribe. Por ejemplo, el nivel de dosificación de un estereoisómero (R,R) o (-) de fórmula (I) para producir una

anestesia general puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg. Dosis de inducción preferidas oscilan entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2,5 mg/kg. Dosis de mantenimiento preferidas oscilan entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15 mg/kg/h. Dosis preferidas para producir un efecto sedante oscilan entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 6 mg/kg/h.

5

Terapia de combinación

En determinadas formas de realización, los compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden utilizar en terapia de combinación con al menos otro agente terapéutico.

10 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, sinérgicamente. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se administran simultáneamente con la administración de otro agente terapéutico tal como, por ejemplo, otros agentes sedantes hipnóticos (p. ej., etomidato, tiopental, midazolam, dexmedetomidina, ketamina), agentes anestésicos (p. ej., desflurano, sevoflurano, isoflurano, óxido nitroso), analgésicos (p. ej., un opioide tal como remifentanilo, morfina, meperidina, hidromorfona, metadona, fentanilo, sulfentanilo o alfentanilo, o un analgésico no opioide tal como ketorolaco, gapapentin, lidocaína o ketamina), agentes paralizantes tales como rocuronio, bromuro de cis-atracurio, vecuronio o pancuronio, anti-eméticos (p. ej., ondansetrón, dolasetrón, droperidol), agentes cardiovasculares (p. ej., metoprolol, propranolol, esmolol, clonidina, fenilefrina, efedrina, epinefrina, norepinefrina, dopamina, diltiazem, atropina, glucopirrolato, lisinopril, nitroglicerol, nitroprusiato de sodio, digoxina, milrinona), esteroides (p. ej., dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona), agentes anti-infecciosos (p. ej., cefazolina, vancomicina), diuréticos (p. ej., furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona), medicamentos que alteran el estado de ánimo (p. ej., fluoxetina, aripiprazol), o estimulantes tales como nicotina o citisina.

25 Por ejemplo, los compuestos descritos en este documento y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden administrar junto con otros agentes terapéuticos. En otras formas de realización, los compuestos descritos en esta memoria y/o composiciones farmacéuticas de los mismos se administran antes o después de la administración de otros agentes terapéuticos.

30 Como se ha descrito anteriormente en esta memoria, también se ha encontrado que los otros dos isómeros de 2,6-di-sec.-butilfenol, los isómeros (S,S) o (+) y (meso) de fórmula (I), demuestran un perfil hemodinámico mejorado junto con una actividad farmacológica similar o mejorada, en comparación con propofol. Por consiguiente, también se describen en esta memoria cada uno de estos isómeros, sus derivados de *para*-fluoro y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y composiciones farmacéuticas de los mismos, para su uso como anestésicos.

35 Los estereoisómeros (S,S) o (+) y (meso) de fórmula (I) y sus sales se pueden preparar cada uno siguiendo los métodos generales descritos para la preparación de los correspondientes estereoisómeros (R,R) o (-). Por ejemplo, los estereoisómeros se pueden separar a partir del compuesto racémico por cromatografía de fase quiral, por ejemplo como se describe en el Ejemplo 2 en esta memoria. Se ha encontrado que el estereoisómero (S,S) o (+) de 2,6-di-sec.-butilfenol se puede preparar ventajosamente haciendo reaccionar una mezcla racémica del correspondiente 2,6-di-sec.-butilfenol con un haluro de acilo (por ejemplo un haluro de aroilo tal como cloruro de benzilo) para proporcionar una mezcla de diastereómeros de carbonato que se pueden separar para proporcionar el diastereómero deseado de fórmula (I) después de la hidrólisis del residuo carbonato. Un ejemplo de un procedimiento de este tipo se describe en el Ejemplo 5a más adelante en esta memoria.

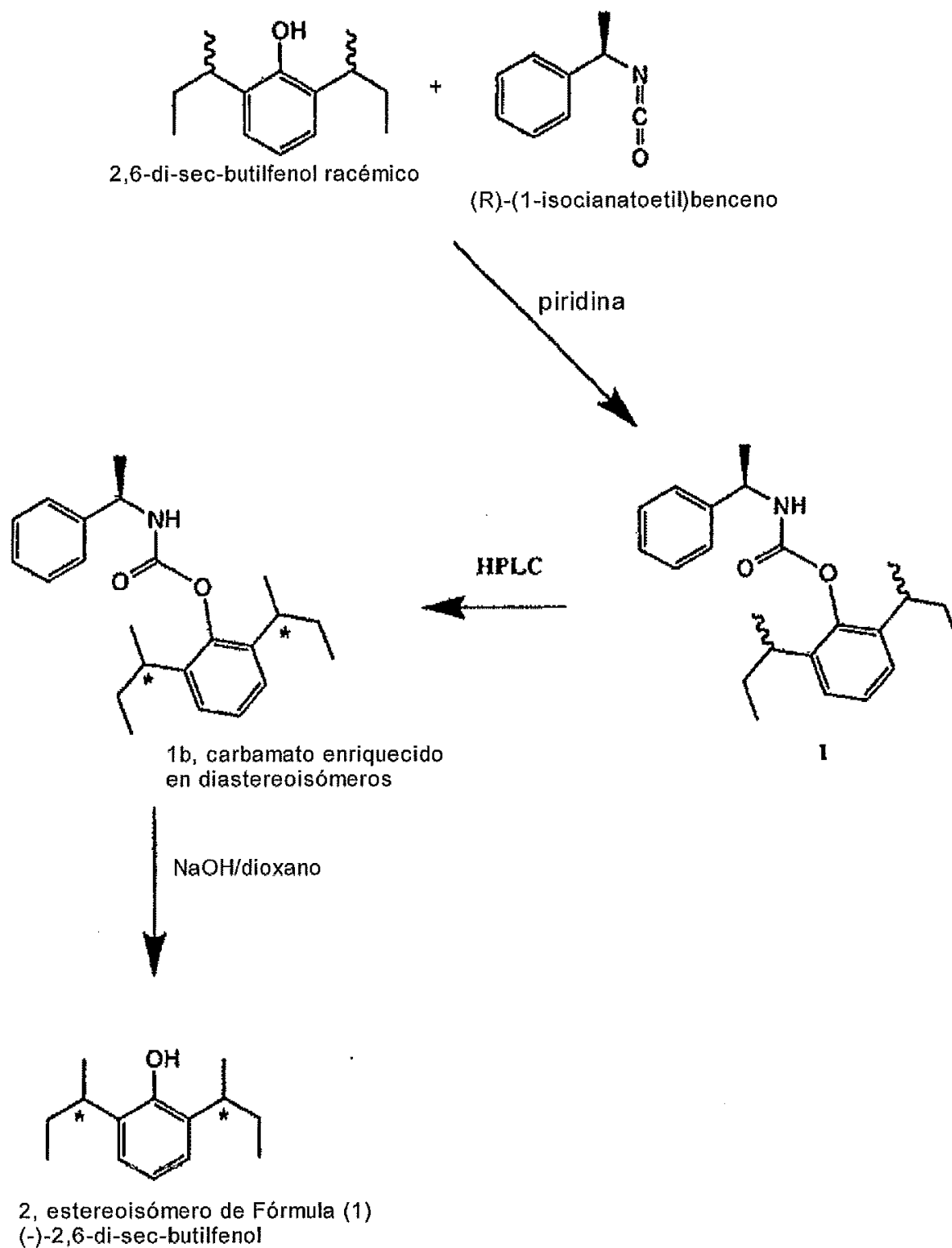
40 Los estereoisómeros (SS) o (+) y (meso) de fórmula (I) pueden existir, se pueden formular y se pueden administrar a pacientes tal como se describe y ejemplifica en esta memoria para los estereoisómeros (R,R) o (-). Para los estereoisómeros (S,S) o (+), el nivel de dosificación para producir una anestesia 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. Para los estereoisómeros (meso), el nivel de dosificación para producir una anestesia general puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 a 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.

60 La capacidad de un compuesto de la invención para producir un efecto sedante o hipnótico se puede determinar utilizando modelos farmacológicos estándares que son bien conocidos en la técnica. El perfil hemodinámico de un compuesto de la invención se puede determinar utilizando modelos farmacológicos estándares que son bien conocidos en la técnica.

65 La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1

Aislamiento de estereoisómeros de un compuesto de Fórmula (1) a través de la separación por HPLC de carbamatos diastereoméricos de 2,6-di-sec-butilfenol.



5

Síntesis de éster 2,6-di-sec-butilfenílico del ácido R-(+)-1-fenil-etil-carbámico (1): Una mezcla de 2,6-di-sec-butilfenol (2,06 g, 10 mmol), R-(+)-1-feniletilisocianato (1,47 g, 10 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,06 g, 0,5 mmol) se calentó a 100 °C en 10 ml de piridina seca durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó, y el

residuo resultante se trató con acetato de etilo (75 ml) y HCl 1M acuoso (100 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con HCl 1M acuoso (2 x 100 mL), salmuera (100 ml) y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La evaporación del disolvente proporcionó el carbamato (**1**) (3 g, 85%).

5 **Separación de diastereoisómeros de éster 2,6-di-sec-butilfenílico del ácido R-(+)-1-fenil-etil-carbámico (1b):** La separación por HPLC se realizó en una columna de gel de sílice de HPLC (250 x 41,5 mm), sorbente Si-60A 10 mm. Gradiente: hexanos-acetato de etilo al 0-10% en 72 min; caudal 50 ml/min; carga 1 g de (**1**) en 10 ml de hexano. La fracción con el isómero deseado del carbamato (**1b**) se recogió y se evaporó (0,18 g, 72%).

10 **Análisis de la pureza óptica por cromatografía quiral:** Se realizaron análisis de 2,6-di-sec-butilfenoles en una columna CHIRALCEL OD-H (4,6 x 250 mm) en modo isocrático, fase móvil - n-hexanos, caudal 1 ml/min, 20 min, detección 270 nm. Las muestras se disolvieron en hexanos. Los carbamatos se hidrolizaron preliminarmente para dar 2,6-di-sec-butilfenoles a 100 °C durante 1-2 min en una mezcla 1:1 de dioxano: NaOH 1M acuoso. 2,6-di-sec-butilfenoles se extrajeron con éter. La capa de éter se evaporó, y el aceite residual se disolvió en n-hexanos.

15 **Síntesis de (-)-2,6-di-sec-butilfenol (2):** Éster (-)- 2,6-di-sec-butilfenílico del ácido R-(+)-1-fenil-etil-carbámico (**1b**) (4,1 g, 11,6 mmol) se disolvió en 100 ml de una mezcla 1:1 de dioxano: NaOH 1M acuoso. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 15 min. Los componentes volátiles se separaron a presión reducida hasta un volumen de ~ 50-70 ml. El pH se ajustó a 3-4 con HCl 1M. El fenol se extrajo con éter (3 x 50 ml), se lavó con HCl 1 M, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La evaporación proporcionó un aceite bruto amarillo (2,4 g, ~ 100%). Se llevó a cabo una destilación en vacío (120-125 °C/~ 5mm) (2,1 g, 89%). Rotación óptica: $\alpha_D^{20} = -14,11^\circ$ (c = 2, pentano).

Ejemplo 2:

25 **Separación directa de estereoisómeros de 2,6-di-sec-butilfenol**

La separación de la mezcla de estereoisómeros de 2,6-di-sec-butilfenol se consiguió mediante HPLC quiral. Se inyectó 2,6-di-sec-butilfenol (1 mg/ml en n-hexano de calidad HPLC) en una columna de HPLC quiral (Daicel, Inc., CHIRALCEL OD-H 20 x 250 mm, 5 μ m). La separación se consiguió utilizando un gradiente isocrático utilizando n-hexano de calidad HPLC como fase móvil a un caudal de 10 ml/minuto a temperatura ambiente. La detección del pico fue a 270 nm. 2,6-di-sec-butilfenol mostró tres picos en una relación de 1:2:1 correspondientes al enantiómero 1 (el estereoisómero deseado), (meso)-2,6-di-sec-butilfenol, y enantiómero 2. El enantiómero 1 aislado (1 mg/ml) se disolvió en n-hexano de calidad HPLC y se inyectó en una columna de HPLC quiral (Daicel, Inc., CHIRALCEL OD-H 4,6 x 250 mm, 5 μ m), hecha funcionar con un gradiente isocrático utilizando n-hexano de calidad HPLC como fase móvil a un caudal de 0,7 ml/minuto a temperatura ambiente. La detección del pico estaba en 270 nm, y mostró un tiempo de retención de 17,1 minutos, y una pureza de > 99% del isómero. Rotación óptica: $\alpha_D^{20} = -11,91^\circ$. Siguiendo el mismo proceso analítico que para el enantiómero 1, el enantiómero 2 mostró un tiempo de retención de 19,6 minutos y una pureza de > 95% del isómero, y el (meso)-2,6-di-sec-butilfenol mostró un tiempo de retención de 18,8 minutos y una pureza de > 96% del isómero.

40

Ejemplo 3 Formulación

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

45

Ingrediente	Peso del lote	p/p %
Aceite de Soja	70 g	11,71
Fosfolípidos de Aceite 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 de Sodio (ajuste del pH)		
Subtotal	97,685	
Agua Estéril para Inyección	500 ml	83,66
Total	597,685	100

Ejemplo 4 Formulación

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

50

Ingrediente	Peso del lote	p/p %
Aceite de Soja	70 g	11,66
Fosfolípidos de Aceite de Soja (Lipid S-75)	8,4 g	1,40

Compuesto de fórmula (l)	6,0 g	1,00
Glicerol	15,75 g	2,62
Edetato Disódico	0,035 g	0,01
Hidróxido de Sodio (ajuste del pH)		
Subtotal	100,185	
Agua Estéril para Inyección	500 ml	83,31
Total	600,185	100

Ejemplo 5 Preparación de (R,R)-di-sec-butilfenol utilizando Cromatografía para Separar Diastereoisómeros de Carbamato

5 **a) Éster 2,6-di-sec-butilfenílico del ácido (R)-(+)-1-fenil-etil)-carbámico**

Di-sec-butilfenol (disponible de Acros & AK Scientific) (5 gramos (g), 21,1 milimoles (mmol)) se secó azeotrópicamente en un evaporador rotatorio (55 °C, 48 torr) utilizando 5 mililitros (ml o mL) de tolueno y después se cargó en un matraz de tres bocas de 100 ml equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo, un termopar y una entrada de nitrógeno (N₂). Se añadieron tolueno (10 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,085 g, 0,7 mmol). Finalmente se introdujo isocianato de (R)-(+)-1-feniletilo (3,5 g, 3,65 ml, 23,63 mmol). La mezcla amarilla transparente resultante se calentó bajo N₂ a 90 °C utilizando una envolvente calefactora y se continuó agitando a esta temperatura mientras se vigilaba el progreso de la reacción mediante cromatografía líquida a alta presión (HPLC). Después de terminar la reacción (18-24 horas (h)), según se juzga por HPLC, la mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio (50-55 °C/45-50 torr) para obtener un semi-sólido (~ 9,4 g) que se disolvió en 2-propanol caliente (18 ml). Se dejó que la disolución alcanzara la temperatura ambiente, se sembró con éster 2,6-di-sec-butilfenílico del ácido (R)-(+)-1-fenil-etil)-carbámico puro, y se colocó en un refrigerador (4°C) durante 24-36 h para que se produjera una cristalización lenta. Los sólidos amarillos precipitados se filtraron en frío y se secaron en el embudo de filtro durante 1-2 h. La primera cosecha de producto pesaba 2,8 g (rendimiento 37,5%) y se encontró que era mayor que (>) 95 por ciento de área (A%) puro mediante análisis HPLC. Las aguas madre se concentraron en un evaporador rotatorio a ~ 2/3 del volumen original (se separan por destilación 4 ml de 2-propanol), y después se enfriaron a 0-5°C durante 6-8 h. La segunda cosecha de producto se filtró en frío, se secó en el embudo de filtro para dar 2,6 g adicionales (rendimiento 34,9%) de producto, que se encontró que era ~ 88 A% por HPLC.

25

b) Éster 2,6-di-sec-butilfenílico del ácido (R,R,R)-1-feniletilcarbámico

A un sistema de HPLC Agilent, equipado con un detector de haz de diodos y una Columna de Sílice KROMASIL de 10 mm con un DI de 0,46 cm x 25 cm de larga se cargaron 714 mg de éster 2,6-di-sec-butilfenílico del ácido (R)-(+)-1-fenil-etil)-carbámico racémico en 10 ml de hexano/acetato de etilo (98:2) para dar una disolución de 71,4 g/l de disolución de alimentación. La muestra se eluyó con hexano/acetato de etilo (98:2) a razón de 2 ml/min a 25°C. Las fracciones que contenían éster 2,6-di-sec-butilfenílico del ácido (R,R,R)-1-feniletilcarbámico se recogieron y evaporaron a presión reducida a < 55°C. A la carga más alta, el estereoisómero (R,R,R) se recogió con una pureza quiral de 98,7% de exceso diastereomérico (de – siglas en inglés) y un rendimiento total de 53%.

35

c) (R,R)-di-sec-butilfenol

A un matraz de tres bocas de 100 ml, equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo, un termopar y una entrada de N₂, se añadió tetrahidrofurano (THF) (9 ml), éster 2,6-di-sec-butilfenílico del ácido (R,R,R)-1-feniletilcarbámico (1 g, 2,8 mmol) e hidróxido de sodio 1,0 M (11,4 ml, 11,4 mmol). La mezcla transparente resultante se calentó bajo N₂ a 55-60°C utilizando una envolvente calefactora y se continuó agitando a esta temperatura mientras se vigilaba el progreso de la reacción mediante HPLC. Después de finalizar la reacción (6 - 8 h), según se juzga por HPLC, la mezcla de reacción se enfrió a 15 °C y se filtró para separar la urea precipitada. La torta filtrada se lavó con THF frío (5 ml). El filtrado y el líquido de lavado se reunieron y se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico 3,0 M (HCl) (3,5 ml). Después de agitar durante 10 minutos (min), se añadió éter (10 ml) y luego la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 min, después de lo cual se separaron capas. La capa orgánica se lavó con HCl 3,0 M (3 ml), salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO₄), se filtró para separar el agente de secado, y después se concentró en un evaporador rotatorio para dar un residuo semi-sólido de color amarillo que se agitó con metil-butilo terciario-éter (MTBE) (3 ml) durante 15 min y después se filtró. La torta filtrada se lavó con MTBE (2 ml). El filtrado y el líquido de lavado se reunieron, y después se concentraron en un evaporador rotatorio para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,6 g, 100% de rendimiento bruto) que se encontró que era mayor que 93 A% puro mediante HPLC. Se encontró que la ¹H RMN (DMSO-d₆) era consistente con la estructura.

50

55 **Ejemplo 5a Preparación de (S, S)-di-sec-butilfenol utilizando Cromatografía para Separar Diastereoisómero de Carbonato (Referencia)**

a) Éster 2,6-di-sec-butilfenol benzoílico

Di-sec-butilfenol (disponible de Acros & AK Scientific) se seca en un evaporador rotatorio (55 °C, 48 torr) utilizando tolueno y después se carga en un matraz de tres bocas de 100 mililitros (ml o mL) equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo, un termopar y una entrada de nitrógeno (N₂). Se añaden tolueno y 4-dimetilaminopiridina, seguido de cloruro de benzoílo. La mezcla resultante se calienta bajo N₂ a 90 °C utilizando una envolvente calefactora y se continúa agitando a esta temperatura mientras se vigila el progreso de la reacción mediante cromatografía líquida a alta presión (HPLC). Después de terminar la reacción, según se juzga por HPLC, la mezcla de reacción se concentra en un evaporador rotatorio (50-55 °C/45-50 torr) para obtener un semi-sólido.

10 **b) Éster (S,S)-2,6-di-sec.-butilfenol-benzoílico**

A un sistema de HPLC Agilent, equipado con un detector de haz de diodos y una Columna de Sílice KROMASIL de 10 mm con un DI de 0,46 cm x 25 cm de larga se carga éster 2,6-di-sec.-butilfenol-benzoílico disuelto en hexano/acetato de etilo (98:2) para dar una disolución de alimentación. La muestra se eluye con hexano/acetato de etilo (98:2) a 25°C. Las fracciones que contenían éster (S,S)-2,6-di-sec.-butilfenol-benzoílico se recogen y evaporan a presión reducida a < 55°C para dar un aceite poco viscoso.

15 **c) (S,S)-di-sec-butilfenol**

A un matraz de tres bocas de 100 ml, equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo, un termopar y una entrada de N₂, se añade tetrahidrofurano (THF), éster (S,S)-2,6-di-sec.-butilfenol-benzoílico e hidróxido de sodio 1,0 M. La mezcla resultante se calienta bajo N₂ a 55-60°C utilizando una envolvente calefactora y se continúa agitando a esta temperatura mientras se vigila el progreso de la reacción mediante HPLC. Después de finalizar la reacción, según se juzga por HPLC, la mezcla de reacción se enfría a 15 °C y se filtra para separar la urea precipitada. La torta filtrada se lava con THF frío. El filtrado y el líquido de lavado se reúnen y se acidifica a pH 2-3 con ácido clorhídrico 3,0 M (HCl). Después de agitar durante 10 min, se añade éter y la mezcla resultante se agita vigorosamente durante 15 min, después de lo cual se separan capas. La capa orgánica se lava con HCl 3,0 M, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio (MgSO₄), se filtra para separar el agente de secado, y después se concentra en un evaporador rotatorio para dar un residuo que se agita con metil-butilo terciario-éter (MTBE) durante 15 min y después se filtra. La torta filtrada se lava con MTBE. El filtrado y el líquido de lavado se reúnen, y después se concentran en un evaporador rotatorio para dar el compuesto del título.

Ensayos biológicos

35 El perfil farmacológico de (R,R)-di-sec.-butilfenol se evaluó en comparación con propofol en los ensayos descritos en los siguientes Ejemplos. En estos Ejemplos, a (R,R)-di-sec-butilfenol se le alude como Compuesto 1.

Ejemplo 6. Ensayo de rebanadas del hipocampo de cerebro en ratas

40 Se sometieron a ensayo las capacidades del Compuesto 1 y propofol de potenciar la acción de agonistas en el receptor de ácido g-aminobutírico sub-tipo A (receptor GABA_A) y se compararon en un ensayo de electrofisiología de rebanadas del hipocampo de cerebro en ratas.

45 Compuesto 1, preparado como se describe en el Ejemplo 5, y propofol se sometieron a ensayo cada uno a cinco concentraciones: 0,1, 1,3, 10 y 30 micromolar (µM). Las disoluciones patrón de propofol 100 milimolar (mM) y de Compuesto 1 100 mM, cada uno en DMSO, se diluyeron en solución salina para alcanzar las concentraciones respectivas; muestras 30 µM contenían DMSO al 0,03%; disoluciones que contienen DMSO hasta el 0,1% no tienen efecto significativo alguno en el ensayo de rebanadas de cerebro. Se determinaron valores de CE50 y CE20 utilizando un proceso similar al descrito en Casasola et al, 2002, Epilepsy Research, 47, 257, con modificaciones tal como se establece a continuación.

55 Rebanadas del hipocampo de rata se prepararon como sigue: Ratas Wistar machos (100-125 g) se anestesiaron con isoflurano y se decapitaron, los cerebros se separaron rápidamente, se recogieron, se bloquearon y se cortaron utilizando un vibratomo (OTS-4000, Electron Microscope Sciences) en secciones transversales de 400 micras (µm). Las rebanadas se transfirieron a una cámara calentada (33 °C), de registro de tejido sumergida, perfundida a razón de 2,5-3 ml/min con fluido cerebro-espinal modificado (cloruro de sodio 120 mM, cloruro de potasio 3,5 mM, cloruro de calcio 2,5 mM, cloruro de magnesio 1,3 mM, fosfato de sodio 1,25 mM, carbonato de sodio 26 mM, glucosa 10 mM, saturado con 95% de oxígeno, pH 7,4). Las rebanadas de hipocampo se equilibraron en la cámara de registro durante al menos 1 hora.

60 El ensayo de electrofisiología se llevó a cabo de la siguiente manera: un electrodo de varilla de vidrio (1-2 µm de diámetro de la punta) se llenó con cloruro de sodio 3 M (NaCl) y se colocó en la capa de células piramidales CA1 de rebanadas del hipocampo. Un electrodo estimulante bipolar concéntrico de 25 µM (SNE-100, Rhodes Medical Supply) se colocó en el estrato radiado de la zona CA1 para estimular la vía colateral/comisural de Schaffer.
65 Respuestas de la población de las células piramidales de CA1 se registraron con un Axoprobe-1A (Axon

Instruments. Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Se utilizó pCLAMP 8.2 (Axon Instruments) para la adquisición de los datos, y se utilizó Clampfit (Axon Instruments) para el análisis. La estimulación consistió en un solo pulso de onda cuadrada (0,3 milisegundos (ms) de duración) del Estimulador Grass S11 (Grass Medical Instruments) y se entregó cada 20 s durante todo el período experimental. La intensidad del estímulo se ajustó para evocar una respuesta de 80-90% del máximo. Se midió la amplitud de pico a pico de la respuesta de la población de cada uno de los estímulos como un indicador de la excitabilidad de la célula.

Compuesto 1 y propofol, cada uno en presencia de CE20 de muscimol (2 μ M) fueron cada uno perfundidos secuencialmente, partiendo de la concentración más baja a la más alta, en el fluido cerebro-espinal artificial modificado de respectivas rebanadas de hipocampo. Los efectos de cada una de las concentraciones se midieron de 4 a 7 min después de la aplicación de Compuesto 1 o propofol, respectivamente, momento en el que se encontró que los cambios en la respuesta eran estables. Muscimol (10 μ M) se aplicó después de la aplicación de Compuesto 1 o propofol para verificar la sensibilidad de la preparación sólo si el Compuesto 1 o propofol no producían una inhibición adecuada de la amplitud del pico de población CA1 (< 90% de inhibición). El antagonista del canal del receptor GABA_A picrotoxina (50 μ M) se aplicó al final del registro para confirmar que la respuesta era mediada por el receptor GABA_A.

Los datos fueron adquiridos y analizados utilizando Clampfit y Excel (Microsoft), y se reseñaron como media y valores individuales. El grado de efecto de la población (%) se obtuvo midiendo la amplitud del pico de población CA1 antes (control) y después de la co-aplicación de muscimol (CE20) y Compuesto 1 o propofol (la diferencia se normalizó al control y se multiplicó por 100 para obtener el porcentaje de efecto).

Los datos demostraron que el Compuesto 1 era un potenciador potente de la acción de los agonistas en el receptor GABA_A en rebanadas del hipocampo de cerebro de ratas, con una CE50 de 2,5 μ M. Propofol tenía una CE50 de 4,8 μ M. Por lo tanto el Compuesto 1 se comportó de manera similar a propofol en el ensayo de rebanadas del hipocampo del cerebro y potenciaba totalmente la respuesta mediada por muscimol en el receptor GABA_A.

Ejemplo 7. Estudios de especificidad por el Objetivo

Se sometieron a ensayo y compararon las capacidades del Compuesto 1 y propofol de interactuar con una diversidad de objetivos biológicos.

Se realizaron perfilados farmacológicos del Compuesto 1, preparado como se describe en el Ejemplo 5, y propofol por parte de Cerep, Inc. (Redmond, WA EE.UU.) en su "Diversity Profile", un perfil estándar de 71 receptores (59 receptores peptídicos, no peptídicos o nucleares; 7 canales de iones; 5 transportadores de amina) y 16 enzimas. Cada uno de Compuesto 1 y propofol fue sometido a ensayo a 10 μ M, una concentración terapéuticamente relevante.

Los resultados indicaron que el Compuesto 1 se comportó de manera similar a propofol con respecto a los 71 receptores y 16 enzimas sometidos a ensayo. Por ejemplo, cada uno de Compuesto 1 y propofol mostraron el mayor efecto (inhibición mayor que 30% de la unión de control) en el ensayo que mide picrotoxina (compuesto activo de picrotoxina) de unión en el canal de cloruro aislado a partir de la corteza del cerebro de rata. Este canal de iones dependiente de ligando del ácido g-aminobutírico (GABA) es un objetivo central de la acción para el propofol. Además de ello, Compuesto 1 y propofol mostraron cada uno una inhibición superior al 20% de la unión de control a sólo una de las 16 enzimas sometidas a ensayo: fosfodiesterasa 2 (PDE2). No se observaron efectos significativos para alfa2, NMDA, PCP, benzodiazepinas o receptores opioides.

Ejemplo 8. Dolor a la inyección – Concentración de la Fase Acuosa

Dolor a la inyección, un problema común de la administración de propofol, se cree que es provocada 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 en la inyección cuando la concentración de la fase acuosa de propofol se reduce en comparación con la cantidad de propofol en la fase acuosa de DIPRIVAN (véase, p. ej., Doenicke AW et al, 1996, Anesth Analg 82, 472; Ueki R et al, 2007, J Anesth 21, 325).

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

Una formulación de Compuesto 1 al uno por ciento (1%) se formuló de acuerdo con el Ejemplo 4, preparándose el Compuesto 1 como se describe en el Ejemplo 5. Una formulación de propofol al 1% se formuló de la misma manera. Se utilizó DIPRIVAN® (emulsión inyectable de propofol al 1%) adquirida de AstraZeneca.

Las concentraciones de la 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 por microcentrifugación durante 15 min a 5000 rpm. Las concentraciones de Compuesto 1 y propofol en las fases acuosas respectivas se cuantificaron mediante espectrometría de masas tandem cromatografía líquida (LC/MS/MS) frente a las curvas patrón de Compuesto 1 y propofol utilizando timol como un patrón de referencia interna (análisis realizados por Alturas Analytics Inc., Moscow, ID).

La concentración de la fase acuosa de Compuesto 1 en la formulación de Compuesto 1 al 1% era $0,38 \pm 0,02$ $\mu\text{g/mL}$. La concentración de la fase acuosa de propofol en la formulación de propofol al 1% era $6,28 \pm 0,41$ $\mu\text{g/mL}$. La concentración de la fase acuosa de propofol en DIPRIVAN era $4,1$ $\mu\text{g/mL}$.

Estos resultados demostraron una reducción de 94% en la concentración de la fase acuosa de Compuesto 1 en comparación con la de propofol en formulaciones idénticas, y una reducción de 91% en la concentración de la fase acuosa de Compuesto 1 en comparación con la de propofol en DIPRIVAN.

Ejemplo 9. Estudios farmacocinéticos

Se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos (PK – siglas en inglés) en cerdos domésticos para evaluar los efectos farmacodinámicos de Compuesto 1 y para comparar estos efectos con los de propofol.

Una formulación de Compuesto 1 al 1%, preparada como se describe en el Ejemplo 5 y formulada de acuerdo con el Ejemplo 4, se administró a 6 cerdos a través de una infusión intravenosa (IV) durante 20 min a razón de $0,380$ mg/kg/min ($7,6$ mg/kg de dosis total) y a un cerdo a razón de $0,456$ mg/kg/min ($9,12$ mg/kg de dosis total). Las concentraciones en plasma de Compuesto 1 se compararon con los datos de propofol históricos generados mediante 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 una infusión IV durante 10-min a razón de $0,750$ mg/kg/min ($7,5$ mg/kg de dosis total).

Los datos de este estudio indican que el Compuesto 1 exhibía un perfil farmacocinético similar a propofol en el modelo de cerdo. Un modelo de tres compartimientos describía de forma óptima los datos de Compuesto 1 y de propofol. La depuración de Compuesto 1 excedía el flujo sanguíneo hepático estimado, similar a propofol. Compuesto 1 también exhibía una vía metabólica similar en cerdos a la de propofol en los seres humanos: la glucuronidación en la posición 1, siendo la posición 4 objeto de hidroxilación seguida de conjugación a glucurónido y sulfato. Un estudio de escalada de la dosis en perros mostró concentraciones en plasma similares a las de lavado para el Compuesto 1 y propofol indicando asimismo tasas de depuración similares en esas especies.

Ejemplo 10. Efectos Anestésicos en Ratas

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

Se utilizó un modelo de roedores validado de la anestesia general (véase Hill-Venning C et al., 1996, Neuropharmacology 35.1209; Lingamaneni R et al., 2001, Anesthesiology 94, 1050) para proporcionar una medida de inicio y duración de la anestesia como se demuestra por la pérdida del reflejo de enderezamiento (LORR – siglas en inglés) y el tiempo de recuperación (intervalo de tiempo desde del retorno del reflejo de enderezamiento hasta que la rata fue capaz de agarrar y subir por un bastidor de acero y deambular normalmente). También se midió la dosis mínima fue lograr la LORR y la dosis máxima tolerada (TMD – siglas en inglés).

Una formulación de Compuesto 1 al 1%, preparada como se describe en el Ejemplo 5 y formulada de acuerdo con el Ejemplo 4, o DIPRIVAN se administró mediante inyección en bolo IV a razón de $2,5$ ml/min a 6 ratas Sprague-Dawley machos (200 - 300 g) por grupo de dosis durante la cantidad de tiempo requerida para administrar las dosis descritas más adelante. La potencia relativa se evaluó mediante la determinación de la dosis requerida para provocar que el 50% de las ratas perdiera el reflejo de enderezamiento (HD50) y la dosis requerida para producir 7 minutos de anestesia (HD7min). Los intervalos de dosis estudiados fueron $1,9$, $2,3$, $3,0$, $7,0$, $13,7$, $14,0$ y $15,2$ mg/kg para el Compuesto 1 y $3,5$, $4,0$, $7,0$ y $14,0$ mg/kg para DIPRIVAN.

Los resultados indicaron que la administración de bolo IV de Compuesto 1 produjo una duración dependiente de la dosis de la anestesia en ratas. Inicios de la LORR eran menores que 15 s cuando los fármacos respectivos se administraron a una dosis de al menos $3,0$ mg/kg para el Compuesto 1 y a una dosis de al menos $7,0$ mg/kg para propofol. Compuesto 1 no produjo una LORR a $1,9$ mg/kg , pero sí produjo una LORR en todas las otras dosis sometidas a ensayo. El propofol no produjo una LORR en 4 de 6 ratas sometidas a ensayo a $3,5$ mg/kg , pero produjo una LORR en todas las otras dosis sometidas a ensayo. La Tabla 1 compara los resultados de HD50, HD7min, MTD, y el índice terapéutico (TI: se define aquí como la relación de MTD a HD7min) para Compuesto 1 y propofol. Una rata murió cuando se la administraron 14 mg/kg de DIPRIVAN. Dos ratas murieron cuando se las administraron $15,2$ mg/kg de Compuesto 1. El tiempo de recuperación mostró poca relación con la dosis, a excepción de las altas dosis de Compuesto 1, que también producían una LORR prolongada.

Tabla 1. Comparación de los resultados de HD50, HD7min, MTD y TI para compuesto I y propofol administrado mediante bolo IV a ratas.

	Propofol	Compuesto I
HD50	3,8 mg/kgf	2,1 mg/kg
HD7min	7,0 mg/kg	2,3 mg/kg
MTD	< 14 mg7kg	14 mg/kg
TI	< 2	6,1

En resumen, el Compuesto 1 mostró potencia a dosis más bajas que propofol y también mostró una mayor MTD y TI mejorada en comparación con propofol.

(S,S)-2,6-di-sec.-butilfenol, preparado de acuerdo con el Ejemplo 2, se evaluó también en este ensayo a dosis de 2, 3, 4, 5, 6, 28, 35, 42, 49 y 56 mg/kg. La Tabla 1a indica los resultados de HD50, HD7min, MTD, y TI resultados para este compuesto. Una de seis ratas murió cuando se administraron 49 mg/kg de (S,S) -2,6-di-sec.-butilfenol.

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

	(S,S)
HD50	4 mg/kg
HD7min	5,2 mg/kg
MTD	42 mg/kg
TI	8,1

En un estudio separado, a las ratas se las administraron 7 mg/kg de Compuesto 1 al 1% en Cremaphor o propofol, (S,S)-2,6-di-sec.-butilfenol o (meso)-2,6-di-sec.- butilfenol (preparado de acuerdo con el Ejemplo 2) a las mismas dosis y formulaciones. Los resultados se muestran en la Tabla 1b. Una de 6 ratas a la que se administraron 21 mg/kg de 1% (meso)-2,6-di-sec.-butilfenol formulado en Cremaphor murió; sin embargo, las 5 ratas restantes exhibieron 34 min de la anestesia.

Tabla 1b. Comparación de la duración de la anestesia (tiempo de sueño) para administraciones de 7 mg/kg de Compuesto 1, propofol, (S,S)-2,6-di-sec-butilfenol y (meso)-2,6-di-sec-butilfenol

	Tiempo de sueño
Propofol	7,1 min
Compuesto 1	23 min
(S,S)	6,3 min
(meso)	12,7 min

En resumen, la potencia de (S,S)-2,6-di-sec.-butilfenol era similar al propofol. La potencia de (meso)-2,6-di-sec.-butilfenol se mejoró en comparación con propofol. Los dos estereoisómeros exhibían una MTD mejorada e índices terapéuticos en comparación con propofol.

Ejemplo 11. Efectos Anestésicos y Hemodinámicos en Perros Beagle

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

Los puntos finales para este estudio eran la relación dosis para la inducción, duración, profundidad y calidad de la anestesia y los efectos hemodinámicos de la administración de bolo IV de Compuesto 1 o propofol. Se utilizó una formulación al 1% de Compuesto 1, preparada como se describe en el Ejemplo 5 y formulada de acuerdo con el Ejemplo 4, y una formulación al 1% de propofol formulada de la misma manera.

La medición electroencefalográfica (EEG) de la profundidad de la anestesia se midió con el Índice Biespectral (BIS – siglas en inglés), que es uno de varios sistemas utilizados para medir los efectos de fármacos anestésicos en el cerebro y para seguir los cambios en el nivel de sedación o anestesia. BIS es un algoritmo matemático que analiza los datos del EEG, y la salida es un solo número de 100 (totalmente consciente) a 0 (EEG isoelectrica). Otras evaluaciones incluyeron puntuaciones de sedación, observaciones clínicas, presión arterial, electrocardiograma (ECG) y la saturación de oxígeno.

A perros Beagle (machos, 2-4 años de edad, 8-10 kg) se les implantaron lumbreras de acceso vascular. En el momento de la cirugía de implante, las cabezas de los perros fueron afeitadas, marcadas para la colocación de electrodos EEG y se las inyectó BOTOX® (Allergan, Inc., Irvine, CA; complejo de neurotoxina purificada con toxina

botulínica de tipo A): 40 unidades en total por perro en 5 inyecciones intramusculares (IM) en todo el frente. Las inyecciones estaban destinadas a reprimir el movimiento muscular y la interferencia electromiográfica (EMG) con la señal BIS.

5 El estudio era un diseño cruzado. Cada uno de los perros recibió 2 a 4 dosis en bolo IV en escalada (inyectadas a lo largo de 60 segundos) de Compuesto 1 o propofol separadas por al menos 30 min (o hasta que el perro estaba despierto) hasta que se logró la MTD. La MTD se definió como la dosis que reducía la presión sanguínea arterial media (MAP – siglas en inglés) en un 50% o a menos de 50 milímetros de mercurio (mmHg o mm de Hg). Todos los animales recibieron oxígeno suplementario y, en caso necesario, la asistencia respiratoria después de 4 min de apnea.

10 La profundidad de la anestesia fue determinada evaluando la presencia o ausencia del reflejo de las pestañas, la respuesta al toque glabellar o estímulo auditivo, pellizco en el dedo del pie y la respiración. La presencia de cada signo se puntuó como 1 y la ausencia de cada uno como 0. Esto permitió el cálculo de una Puntuación Acumulativa de la Sedación en múltiples instantes a lo largo de 30 min entre dosis (5 = despierto. 0 = apneico/anestesia profunda). La calidad de la anestesia se evaluó observando la suavidad de la inducción, la evaluación cualitativa del tono muscular y la presencia de un movimiento involuntario. Los episodios de movimientos involuntarios (p. ej., durante la emergencia) se puntuaron como presentes o ausentes a lo largo de todo el periodo de observación para cada una de las dosis. El BIS y los efectos hemodinámicos se analizaron con ANOVA de 2 vías, seguido del ensayo t con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples del efecto del tiempo y la dosis.

A. Efectos anestésicos

25 Las capacidades de Compuesto 1 y propofol administrados mediante bolo IV para efectuar una anestesia relacionada con la dosis en beagles no pre-medicados con respiración espontánea (3,3 - 30 mg/kg/dosis; 1-10 perros por dosis) 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, a sólo 1 perro se le dio la dosis de propofol 30 mg/kg.

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

Dosis	Propofol	Compuesto 1
5 mg/kg	13 min	24 min
10 mg/kg	28 min	43 min
15 mg/kg	43 min	77 min
30 mg/kg	69 min	105 min

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

45 También se evaluó en este ensayo (S,S)-2,6-di-sec.-butilfenol y (meso) 2,6-di-sec.-butilfenol, producido de acuerdo con el Ejemplo 2. La Tabla 2a muestra la duración relacionada con la dosis de anestesia (tiempo de sueño) para estos compuestos.

Tabla 2a. Duración de la anestesia relacionada con la dosis (tiempo de sueño) para (S,S)-2,6-di-sec.-butilfenol y (meso) 2,6-di-sec.-butilfenol después de administración en bolo IV a perros.

Dosis	(S,S)	(meso)
5 mg/kg	8 min	25 min
10 mg/kg	24 min	36 min
15 mg/kg	50 min	55 min
30 mg/kg	50 min	58 min

50 Los datos también indicaron que la anestesia se inducía en el espacio de 1 min a todas las dosis para (SS)-2,6-di-sec.-butilfenol y (meso) 2,6-di-sec.-butilfenol. La duración de la anestesia, medida por el tiempo de sueño, era similar al propofol para (S,S)-2,6-di-sec.-butilfenol y mayor para (meso) 2,6-di-sec.-butilfenol. La calidad de la anestesia de (S,S)-2,6-di-sec.-butilfenol era similar a propofol, pero era inferior para (meso) 2,6-di-sec.-butilfenol.

55

B. Efectos hemodinámicos: Presión Arterial

- Los datos hemodinámicos tales como la presión arterial media (MAP – siglas en inglés), se registraron en el punto de partida, 1, 2, 4, 8, 15, 20 y 30 min. Compuesto 1 se administró a razón de 5, 10, 15 y 30 mg/kg a 3, 6, 6 y 3 perros, respectivamente. Propofol se administró a las mismas dosis a 3, 5, 5 y 1 perros, respectivamente. Sólo 1 perro recibió 30 mg/kg de propofol porque se alcanzaron los criterios de MTD con 15 mg/kg en dos animales. Los datos se analizaron con un ANOVA de 2 vías seguido del ensayo t con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.
- Una comparación de los datos indicó que propofol producía un efecto significativamente mayor en MAP que el de Compuesto 1. La Tabla 3 proporciona un ejemplo en el que los cambios en porcentaje de la presión arterial media (MAP%) desde la línea base 4 min después de la administración en bolo IV de 10, 15 ó 30 mg/kg de Compuesto 1 se comparan con los cambios en el MAP% efectuados por las mismas dosis de propofol.
- Tabla 3. Cambios de las presiones arteriales medias relacionados con la dosis como cambio MAP% desde la línea base 4 min después de la administración en bolo IV de Compuesto 1 o propofol a perros.

Dosis	Propofol	Compuesto 1
10 mg/kg	-22%	+11%
15 mg/kg	-32%	-25%
30 mg/kg	-66%*	-41%

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

- (S,S)-2,6-di-sec.-butilfenol y (meso)-2,6-di-sec.-butilfenol, producidos de acuerdo con el Ejemplo 2, también se evaluaron en este ensayo. Una comparación de los datos indicó que propofol producía un efecto significativamente mayor sobre MAP que (S,S)-2,6-di-sec.-butilfenol o (meso)-2,6-di-sec.-butilfenol. La Tabla 3a proporciona un ejemplo, comparando los cambios en MAP% desde la línea base a los 4 min.
- Tabla 3a. Cambios de las presiones arteriales medias relacionados con la dosis medidos como el cambio MAP% desde la línea base 4 min después de la administración en bolo IV de (S,S)-2,6-di-sec.-butilfenol y (meso)-2,6-di-sec.-butilfenol a perros.

Dosis	(S,S)	(meso)
10 mg/kg	+7%	+5%
15 mg/kg	+5%	+15%
30 mg/kg	0%	-16%

Ejemplo 12. Efectos Anestésicos y Hemodinámicos en Perros Mestizos

- Este estudio comparó el efecto de la anestesia intravenosa total en perros mestizos instrumentados crónicamente a los que se administró Compuesto 1 o propofol. Las evaluaciones incluían parámetros de comportamiento hemodinámico tales como presión arterial, frecuencia cardíaca y gasto cardíaco, así como parámetros de química clínica y análisis de EEG.

- Una formulación al 1% de Compuesto 1, preparada como se describe en el Ejemplo 5 y formulada de acuerdo con el Ejemplo 4, y DIPRIVAN (emulsión inyectable al 1% de propofol) se comparó en perros mestizos adultos (por lo menos 9 meses de edad; aproximadamente 20-40 kg).

- La anestesia general se indujo en los perros mediante administración IV de 7 mg/kg de DIPRIVAN, y los perros fueron intubados traquealmente y ventilados mecánicamente. La anestesia general se mantuvo utilizando sevoflurano al final de la espiración al 2,2% en oxígeno. Se realizó una toracotomía en el quinto espacio intercostal izquierdo, y los catéteres llenados de heparina se colocaron en la aorta torácica descendente proximal (transductor de presión P50 Gould, Oxnard, CA), y en las aurículas derecha e izquierda para proporcionar acceso IV. Una sonda de flujo de tiempo de tránsito ultrasónico (T108, Transonic Systems, Ithaca, NY) se dispuso alrededor de la aorta torácica ascendente. Una sonda de flujo Doppler de 20 kHz (modelo HDP-20-3.5, Triton Surgical Technologies, San Diego, CA) se dispuso alrededor de la arteria descendente anterior coronaria. Cristales de seis MHz para el sonomicrómetro (Hartley, Houston, TX) se implantaron en el subendocardio. Un micromanómetro de alta fidelidad (P7, Konigsberg Instruments, Pasadena, CA) fue insertado en el ventrículo izquierdo. Un dispositivo de oclusión vascular hidráulico (In Vivo Metric Systems, Healdsburg, CA) se colocó alrededor de la vena cava inferior torácica. La instrumentación se exteriorizó, la pared torácica se cerró en capas y se hizo un vacío en el neumotórax. Los perros se recuperaron un mínimo de 7 días antes de la experimentación y se aclimataron a estar de pie en un cabestrillo durante el período de recuperación.

Los perros se mantuvieron en ayunas durante la noche. Perros conscientes se colocaron en un cabestrillo, y se insertaron electrodos de aguja para registrar ECGs de derivación II. Se colocaron electrodos del cuero cabelludo para registrar los EEGs (MP150. Biopac Systems, Goleta, CA) en 3 configuraciones de registro bipolares que tomaban muestras de las regiones frontal, temporal, parietal y occipital. Los perros recibieron después un bolo IV de 500 ml de solución salina normal, tras lo cual se estableció una infusión IV intravenosa de solución salina normal a una tasa de 3 ml/kg/h (60-120 ml/h por perro) durante el experimento. Se permitió que los perros se estabilizaran durante 30 minutos. El EEG se registró de forma continua durante el experimento. Medidas de gases y químicas en sangre arterial incluían pH, pO₂, sO₂, pCO₂, tCO₂, carbonato, potasio, sodio, y exceso de base, y se midieron inmediatamente después de extracciones de sangre utilizando un analizador de gas y químico de sangre (ABL-505, Radiometer, Copenhagen) Mediciones de la química clínica de sangre incluían albúmina, relación albúmina/globulina, fosfatasa alcalina, ALT (SGPT), AST (SGOT), bicarbonato, bilirrubina directa, BUN, relación BUN/creatinina, calcio, cloruro, colesterol, CK, creatinina, globulina, glucosa, fósforo, potasio, sodio, relación sodio/potasio, y proteína total. Después de la estabilización, se registraron mediciones de la línea base del EEG, hemodinámica, ECG y gases en sangre. Las muestras de sangre fueron extraídas para PK y la química clínica, y se generaron bucles de volumen de presión y se registraron los datos.

Inmediatamente después de las mediciones de la línea base, los perros recibieron una dosis en bolo IV de 4 mg/kg (1 perro) o 5 mg/kg (6 perros) de Compuesto 1 o una dosis en bolo IV de 7 mg/kg de propofol (7 perros) a lo largo de 1 minuto para inducir una anestesia general. Después de la inducción, los perros fueron intubados traquealmente y ventilados mecánicamente utilizando 50% de oxígeno en nitrógeno a lo largo de los subsiguientes periodos de infusión de fármacos y recuperación. Comenzando 4 minutos después del final de la dosis en bolo, a los perros que recibieron el Compuesto 1 en bolo se les administró una serie de cuatro infusiones IV de 15 minutos a velocidades de 0,25, 0,5, 1,0 y 2,0 mg/kg/min de Compuesto 1 en un forma cruzada por etapas; se utilizó el mismo protocolo para perros que recibieron el bolo de propofol, excepto que el propofol fue infundido a las tasas y horarios indicados. MAP se monitorizó de forma continua, y la dosificación se suspendió de inmediato si MAP disminuía por debajo de 50 mmHg en cualquier momento o si la frecuencia cardíaca aumentaba a más de 200 latidos por minuto. La dosificación se detuvo en un perro al final del periodo de infusión de 1,0 mg/kg/min de Compuesto 1 y en otros dos durante el período de infusión de 2,0 mg/kg/min de Compuesto 1. Al final de cada infusión de 15 minutos, se registraron las mediciones de EEG, hemodinámica, ECG y gases en sangre, las muestras de sangre se extrajeron para PK, y se generaron los bucles de presión-volumen y se registraron los datos. Después de la dosificación, se permitió que los perros se recuperaran. La ventilación se suspendió, y la tráquea se extubó, cuando la interpretación subjetiva de las observaciones clínicas indicó una recuperación suficiente de la anestesia general. Se anotó el momento de la extubación traqueal. A los 30 minutos después de concluir la infusión final, se registraron mediciones de EEG, hemodinámica, ECG y gases de la sangre, se tomaron muestras de sangre para PK, se generaron bucles de volumen de presión y se registraron los datos. Se determinaron las concentraciones de Compuesto 1 y propofol en plasma de perro y se estimaron las concentraciones de 5 metabolitos (1 oxidativo, 3 conjugados con glucurónido y 1 conjugado con sulfato), utilizando cromatografía líquida (LC) y espectrometría de masas tándem (MS/MS) (realizado en Alturas Analytics).

Los resultados indicaron que los gases en sangre arterial y los datos bioquímicos se mantuvieron estables. El análisis EEG mostró un efecto sedante-hipnótico relacionada con la dosis y no hay evidencia de actividad convulsiva o pre-convulsiva. Todos los perros se recuperaron de la anestesia general a un ritmo similar, independientemente de si se les había administrado Compuesto 1 o propofol. En el plasma se detectaron Compuesto 1 y metabolitos de glucurónidos tanto en la posición 1 como en la posición 4. Las concentraciones en plasma eran consistentes con el régimen de administración de fármacos.

En este modelo, a dosis terapéuticamente relevantes, los resultados del EEG mostraron un mayor efecto de potencia anestésica para el Compuesto 1 en comparación con propofol. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de MAP y de frecuencia cardíaca para el Compuesto 1 y propofol. El gasto cardíaco en perros tratados con propofol se redujo significativamente desde la línea base; en contraposición, el perros tratados con Compuesto 1 no exhibían reducción estadísticamente significativa alguna en el gasto cardíaco.

Ejemplo 13. Efectos Anestésicos y Hemodinámicos en Cerdos

Los efectos anestésicos y hemodinámicos de Compuesto 1 y propofol se compararon en cerdos anestesiados ventilados, infundidos IV con una formulación al 1% de Compuesto 1, preparada como se describe en el Ejemplo 5 y formulada de acuerdo con el Ejemplo 4, o DIPRIVAN (emulsión inyectable al 1% de propofol). Las evaluaciones incluían mediciones de EEG de profundidad de la anestesia utilizando BIS, farmacocinética, presión arterial, ECG, frecuencia cardíaca, gasto cardíaco, temperatura corporal y saturación de oxígeno.

Los experimentos se llevaron a cabo en una granja porcina de raza comercial de cualquiera de los dos sexos (peso medio de 33,6 kg). La anestesia fue inducida con isoflurano. El acceso intravascular se obtuvo a partir de una vena de la oreja. Cada uno de los cerdos fue intubado y ventilado mecánicamente. La oxigenación del tejido se vigiló utilizando la oximetría de impulsos continua colocada en la lengua. La ventilación se vigiló utilizando un analizador de gas inspirado/espriado que mide el oxígeno, dióxido de carbono y concentraciones de agente de inhalación potentes. Las condiciones del ventilador fueron ajustadas según era necesario para mantener el estado de

equilibrio.

Un nivel continuo de anestesia se logró con isoflurano y una infusión de pancuronio (10 mg/h). El ECG se vigiló a lo largo del estudio. La presión arterial fue vigilada a través de la arteria femoral izquierda canulada. Las presiones arteriales MAP, sistólica y diastólica y la frecuencia cardíaca se recogieron cada 5 segundos. Una vena yugular interna fue canulada con un catéter en la arteria pulmonar para estimaciones de termodilución de gasto cardíaco y temperatura de la sangre. La temperatura corporal se mantuvo a 37°C. La instrumentación para la vigilancia del EEG se realizó usando un haz de electrodos adhesivo sobre las regiones fronto-occipitales (Aspect Medical, Norwood, MA, EE.UU.).

El diseño experimental incluía un período de estabilización de 30 min, seguido de la infusión IV de Compuesto 1 (0,384 mg/kg/min x 20 min) o propofol (0,750 mg/kg/min x 10 min). La infusión respectiva fue seguida de un período de separación por lavado de 180 min. Mediciones hemodinámicas y muestras de sangre para el análisis farmacocinético fueron tomadas en la pre-infusión, cada 2 min durante la infusión de Compuesto 1 o propofol y a intervalos frecuentes durante el período de separación por lavado. Los tiempos de infusión y las tasas para el Compuesto 1 y propofol se determinaron previamente para producir una reducción máxima de BIS (< 10) durante el período de infusión. Muestras de sangre arterial para determinar el pH, pO₂, pCO₂, glucosa, potasio, lactato se midieron en la línea de base antes de la infusión de Compuesto 1 o de propofol, durante la infusión, y cada hora después de la infusión.

Los parámetros metabólicos y hemodinámicos para cada uno de los grupos se compararon en múltiples instantes utilizando un test t de Student de dos colas no pareado. Para tener en cuenta comparaciones múltiples y mantener la probabilidad de un error de tipo I por debajo de 0,05, se consideraron significativos valores de P menores que 0,025.

A. Efectos anestésicos

Compuesto 1 y propofol produjeron una supresión máxima de BIS (< 10) con infusiones IV de 14,7 ± 3,8 min de 384 µg de Compuesto 1 por kg por min y 9,4 ± 1,9 min de 750 µg de propofol por kg por min, respectivamente. El efecto en el EEG era reversible y volvió a la línea base en el espacio de 60 min. El área bajo la curva (AUC) de Compuesto 1, requerida para alcanzar el máximo efecto farmacodinámico (Emax) era significativamente menor que para propofol (51,5 ± 15,5 frente a 108,7 ± 24,3 µg-min/mL, respectivamente). En conclusión, los datos indicaron que el Compuesto 1 era más potente que propofol.

B. Efectos hemodinámicos

La presión media arterial y la frecuencia cardíaca se midieron a intervalos a lo largo de la infusión IV y se lavaron con Compuesto 1 (0,384 mg/kg/min, 5 cerdos) y propofol (0,750 mg/kg/min, 6 cerdos). Los resultados se muestran en las Figuras 1 y 2, respectivamente. La Figura 3 compara el gasto cardiaco producido por el Compuesto 1 en comparación con propofol. Se tomaron muestras de gases en sangre arterial de cerdos infundidos con Compuesto 1 y se analizaron en cuanto a los valores de gases en sangre y química de suero; en la Tabla 4 se reseñan valores medios.

Min	pH	pCO ₂	pO ₂	ABEc	Potasio	Glucosa	Lactato
0	7,4861	38,8	390	5,6	3,80	99,6	1,43
4	7,5027	37,2	410	5,8	3,71	102,9	1,24
20	7,5066	36,8	419	5,7	3,84	102,0	1,20
80	7,4943	37,5	402	5,4	4,00	99,7	1,01
140	7,4803	37,2	399	4,1	4,10	100,7	0,95
200	7,4641	37,6	356	3,2	4,06	102,4	0,96

ABEc se refiere al exceso de ácido base, corregido.

Valores de MAP y HR de la línea base no fueron diferentes entre el Compuesto 1 y propofol. Ambos compuestos reducían la MAP, pero propofol producía una disminución significativamente mayor en MAP (66 ± 4) que lo hacía el Compuesto 1 (106 ± 3) (p < 0,001). La HR más baja medida para propofol (88 ± 6 bpm) era significativamente menor que la HR más baja medida para el Compuesto 1 (129 ± 6 bpm) (p < 0,5). Tanto MAP como HR volvieron a la línea base después de la interrupción de las infusiones de Compuesto 1 o propofol. No hubo diferencia significativa alguna en la reducción de gasto cardiaco producida por el Compuesto 1 en comparación con propofol.

La Tabla 4 indica que todos los valores de la química de gases en sangre arterial y suero eran normales: Compuesto 1 no produjo alteraciones metabólicas importantes tales como la acidosis metabólica o lactato incrementado.

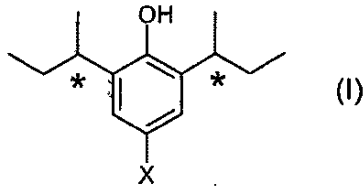
Ejemplo 14. Actividad Anti-emética

Compuesto 1 se sometió a ensayo para determinar su potencial anti-emético en hurones y se comparó con el de propofol.

- 5 Hurones descendientes machos con un peso de 1,0-1,5 kg con lumbreras de acceso vascular en la vena yugular fueron alojados en un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 horas a temperatura controlada, proporcionándose alimentos y agua ad libitum. En cada día de estudio, el alimento se les presentó a los hurones una hora antes de la dosificación. Inmediatamente antes de la dosificación, se retiraron el alimento y el agua. Una formulación al 1% de Compuesto 1, preparada como se describe en el Ejemplo 5 y formulada de acuerdo con el Ejemplo 4, o DIPRIVAN se administró por infusión IV a los hurones; véase Wynn RL et al, 1993. Eur J Pharmacol 241. 42 re DIPRIVAN administration in ferrets. Después de la administración de Compuesto 1 o DIPRIVAN, los animales se colocaron en jaulas limpias y transparentes (con tapas) y se dejaron sin restricciones durante un periodo de observación de 45 min por un observador que desconocía el tratamiento específico administrado.
- 10
- 15 La emesis en hurones se caracteriza por contracciones abdominales rítmicas que se asocian con la expulsión oral de material sólido o líquido procedente del tracto gastrointestinal (es decir, vómitos) 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.
- 20 La actividad pro-emética de Compuesto 1 o propofol fue estudiada en 6 hurones por fármaco de la siguiente manera: los hurones fueron anestesiados por inhalación de isoflurano. Compuesto 1 o propofol se administró mediante una infusión IV durante 15 min a razón de 1 mg/kg/min. Después de terminada la infusión, se observaron los hurones continuamente durante 45 min, y se contó el número de vómitos y arcadas.
- 25 La actividad anti-emética de Compuesto 1 o propofol se estudió en 6 hurones por fármaco de la siguiente manera: los hurones fueron anestesiados 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, se administraron por vía subcutánea 0,5 mg/kg de sulfato de morfina y los hurones fueron vigilados durante 45 min como se describió anteriormente. A seis hurones adicionales se les administraron por vía subcutánea 0,5 mg/kg de sulfato de morfina sólo.
- 30 El sulfato de morfina (0,5 mg/kg) solo era pro-emético en hurones, produciendo 15 episodios de vómitos y 157 arcadas. Compuesto 1 no producía episodio alguno de vómito o arcadas cuando se administra solo o en presencia de morfina. Los hurones que recibieron propofol y sulfato de morfina exhibieron 3 vómitos y 47 arcadas. Por lo tanto, el Compuesto 1 y propofol reducían ambos la incidencia de vómitos y arcadas en presencia de morfina.
- 35

REIVINDICACIONES

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



5 en donde X es H o F,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para:
fomentar un efecto antiemético en un animal;
tratar náuseas o vómitos; o
tratar una migraña en un animal.

10 2. Un estereoisómero (-) de acuerdo con la reivindicación 1, para fomentar un efecto antiemético en un animal.

3. Un estereoisómero (-) de acuerdo con la reivindicación 2, en donde X es H.

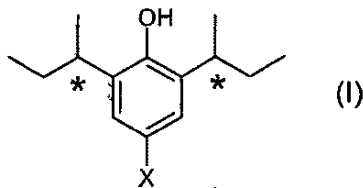
15 4. Un estereoisómero (-) de acuerdo con la reivindicación 1, para tratar náuseas o vómitos.

5. Un estereoisómero (-) de acuerdo con la reivindicación 4, en donde X es H.

20 6. Un estereoisómero (-) de acuerdo con la reivindicación 1, para tratar una migraña en un animal.

7. Un estereoisómero (-) de acuerdo con la reivindicación 6, en donde X es H.

8. Uso de un estereoisómero (-) de fórmula (I):



25 en donde X es H o F,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la preparación de un medicamento para:
fomentar un efecto antiemético en un animal;
tratar náuseas o vómitos; o
30 tratar una migraña en un animal.

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la preparación de un medicamento para fomentar un efecto antiemético en un animal.

35 10. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde X es H.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la preparación de un medicamento para tratar náuseas o vómitos.

40 12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde X es H.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en la preparación de un medicamento para tratar una migraña en un animal.

45 14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde X es H.

Figura 1

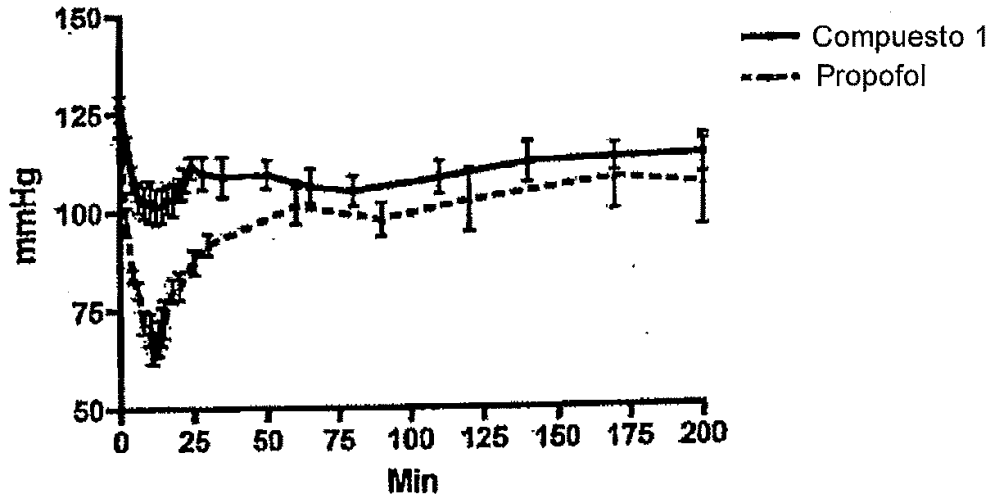


Figura 2

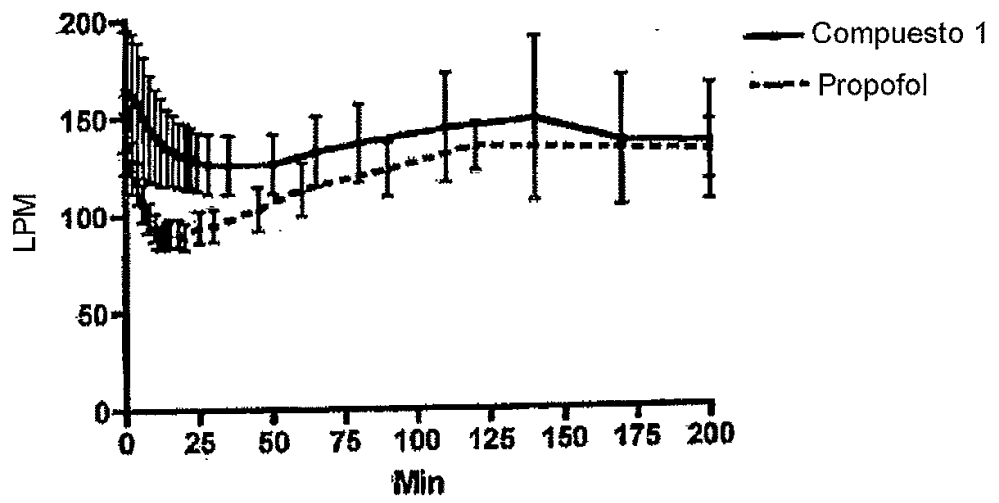


Figura 3

