

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 579**

51 Int. Cl.:

A61K 31/275 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/095 (2006.01)
A61K 31/12 (2006.01)
A61K 31/15 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2004 E 11009745 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014 EP 2520290**

54 Título: **Análogos de propofol, procedimiento para su preparación, y procedimientos de uso**

30 Prioridad:

23.12.2003 US 531954 P

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

03.03.2015

73 Titular/es:

**ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC (100.0%)
11755 Wilshire Boulevard
Los Angeles, CA 90025, US**

72 Inventor/es:

**TAO, CHUNLIN;
YU, CHENGZHI;
DESAI, NEIL P. y
TRIEU, VUONG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 530 579 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

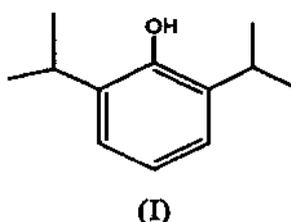
Análogos de propofol, procedimiento para su preparación, y procedimientos de uso

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de propofol. Más particularmente, la invención se refiere a compuestos de dialquilfenol propofol *para*-sustituidos, procesos para su preparación, y composiciones farmacéuticas que contienen a los mismos.

Antecedentes de la invención

10 El propofol (2,6-diisopropilfenol, fórmula I), es un agente hipnótico de acción rápida, efectivo para la inducción y mantenimiento de la anestesia (véase, por ejemplo, Rees y col., Annu. Rep. Med. Chem., 31, 41-50 (1996), y Trapani y col., Curr. Med. Chem., 7.249 (2000)). El propofol también se usa para la sedación intravenosa (iv) mediante infusiones controladas según el objetivo (véase, por ejemplo, Leitch, Br. Dent. J., 194, 443 (2003)).



15 La inducción de la anestesia con propofol es rápida, y se puede alcanzar el mantenimiento mediante infusión continua o mediante dosis en bolos intermitentes. El propofol se está convirtiendo en el anestésico de elección para la cirugía ambulatoria en pacientes de consulta externa. Su mayor ventaja es la recuperación rápida, incluso después de largos periodos de anestesia. También se ha observado una incidencia particularmente baja de náuseas y vómitos postoperatorios. Las desventajas del propofol incluyen una incidencia relativamente alta de apnea, reducciones de la presión arterial, y dolor tras la inyección.

20 Una gran cantidad de pruebas experimentales acumuladas en la pasada década demuestran que la neurotransmisión inhibitoria central GABAérgica representa una importante diana mediadora de alguna de las acciones farmacológicas del propofol. El GABA es el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central (SNC) de los vertebrados, cuya acción se produce por su interacción selectiva con al menos dos clases de receptores de GABA, particularmente los receptores GABA_A y GABA_B. Mientras que los receptores GABA_B son miembros de la superfamilia de los receptores unidos a proteína G y están acoplados con canales de K⁺ y Ca⁺², los receptores GABA_A son un canal iónico alostérico inhibitor dependiente de neurotransmisor acoplado a un canal de cloro integral (véase, por ejemplo, Sieghart, Pharmacol. Rev., 47, 181 (1995)). Los receptores GABA_A están compuestos por una serie de subunidades filogenéticamente relacionadas (α1-6, β1-4, γ1-3, δ, ε, π1-3), que se ensamblan conjuntamente para formar una estructura pentamérica que contiene un canal de Cl⁻ central. Los receptores GABA_A expresan una farmacología compleja. Se ha comunicado que una serie de distintas clases de fármacos (por ejemplo, benzodiazepinas y compuestos similares a benzodiazepinas, beta-carbolinas, esteroides, barbitúricos, alcoholes, picrotoxina, y biciclofosforotionato de *tert*-butilo (TBOB) ejercen sus efectos interactuando con sitios moduladores específicos de este receptor (véase, por ejemplo, Barnard y col., Pharmacol. Rev., 50, 291 (1998)). También se han notificado los efectos del propofol en la conductancia del canal GABA_A en neuronas de hipocampo de rata cultivadas (véase, por ejemplo, Eghbali y col., Eur. J. Pharmacol., 468(2), 75-82 (2003)). El dominio extracelular del receptor GABA_A contiene dos sitios de unión a GABA que, cuando están ocupados, inducen la apertura del canal y posterior desensibilización. El receptor también tiene sitios de unión para moduladores alostéricos, incluyendo algunos anestésicos generales.

40 Se ha observado que la acción de los anestésicos generales puede estar mediada por una subunidad específica del receptor GABA_A (véase, por ejemplo, Sanna y col., Mol. Pharmacol., 47.213 (1995)). De hecho, se ha demostrado que el propofol produce una fuerte activación de corriente de Cl⁻ en los receptores homodiméricos β1 así como en los receptores α1β1, α1β1γ2, y β1γ2. Se ha demostrado en ensayos electrofisiológicos que el propofol potencia alostéricamente la acción del GABA en el receptor GABA_A (véase, por ejemplo, Hales y col., Br. J. Pharmacol., 104, 619 (1991)), y también prolonga las corrientes inhibitorias postsinápticas mediadas por los receptores GABA_A (véase, por ejemplo, Orser y col., J. Neurosci. 14, 7747 (1994)). El propofol también puede abrir el canal iónico del receptor GABA_A en la ausencia de GABA, aunque esto ocurre habitualmente a mayores concentraciones de propofol de las necesarias para potenciar la respuesta submáxima del receptor de GABA (véase, por ejemplo, Jones y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 274, 962 (1995)). También se ha observado que el propofol y los análogos del mismo produjeron la pérdida del reflejo de enderezamiento en renacuajos en la acción del receptor GABA_A α1β2γ2 (véase, por ejemplo, Krasowski y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 297, 338 (2001)).

Recientemente, Patel y col., Br. J. of Pharm., 139,1005 (2003) notificaron que la activación por propofol del sistema endocanabinoide, posiblemente por medio del catabolismo de anandamida, contribuye a las propiedades sedantes del propofol, y que la amida hidrolasa de ácidos grasos podría ser una nueva diana para el desarrollo de anestésicos.

5 El propofol no se une a los sitios de unión del GABA. Este se podría unir en una hendidura cerca de los extremos extracelulares de los segmentos M2 y M3 transmembrana de la subunidad β (véase, por ejemplo, Williams y col., J. Neurosci. 22, 7417 (2002)). Los efectos del propofol en la cinética de los canales sugieren que este se estabiliza como un estado de doble ligando de preapertura no conductor (véase, por ejemplo, Bai y col., J. Neurosci. 19, 10635 (1999)). A baja concentración (0,5 μ M), el propofol potencia una corriente inducida por concentraciones submáximas de GABA pero no activa directamente los receptores GABA_A. A concentraciones 20 veces mayores, el propofol activa directamente los receptores, causando la apertura de los canales en la ausencia de GABA (véase, por ejemplo, Lam y Reynolds, Brain Res., 784, 178 (1998)).

15 Se ha usado el propofol en el tratamiento de patologías relacionadas con la presencia de radicales libres de oxígeno (véase, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos N° 5.308.874 y 5.461.080). Se ha demostrado que el propofol repara el daño neurológico causado por radicales libres de oxígeno *in vitro* (véase, por ejemplo, Sagara y col., J. Neurochem., 73, 2524 (1999) y Jevtovic-Todorovic y col., Brain Res., 913, 185 (2001)) y se ha usado *in vivo* para tratar lesiones craneoencefálicas (véase, por ejemplo, Kelly y col., J. of Neurosurgery, 90, 1042 (1999)).

20 Existen pruebas que sugieren que el propofol puede proteger a las células endoteliales frente al estrés oxidativo inhibiendo la transcripción y expresión proteica de eNOS (véase, por ejemplo, Peng y col., Chin. Med. J. (Engl), 116(5), 731-5(2003)). Además, el propofol potencia la tolerancia isquémica de los corazones de mediana edad, principalmente inhibiendo la peroxidación de lípidos (véase, por ejemplo, Xia y col., Cardiovasc. Res., 59, 113 (2003)).

25 La búsqueda de nuevos ligandos con alta afinidad para el receptor GABA_A ha conducido a la síntesis de numerosos análogos de propofol, y a la determinación de una relación estructura-actividad de la afinidad de unión del propofol a GABA_A (revisado por, por ejemplo, por Trapani y col., Curr. Med. Chem., 7, 249 (2000)). La preparación de análogos del propofol se ha desvelado en, por ejemplo, Trapani y col., J. Med. Chem., 41, 1846 (1998).

30 Es posible modificar la estructura molecular de propofol a fin de optimizar todas sus diversas actividades (por ejemplo, actividades anestésica, sedante y anticonvulsiva) o para producir fármacos con acciones más selectivas. La introducción de sustituyentes de halógeno o benzoilo en la posición *para* del grupo fenilo del propofol produjo una serie de moléculas que inhiben la unión de t-[³⁵S]butilbifilcofosforotionato a los receptores GABA_A y potencian las corrientes evocadas por GABA en estos receptores con una eficacia similar a o mayor que el propofol (véase, por ejemplo, Trapani y col., anteriormente mencionado).

35 En único procedimiento reconocido para suministrar alquilfenoles es mediante inyección intravenosa en una emulsión de base lipídica. Después de la administración iv, el propofol se distribuye rápidamente de la sangre a las áreas elevadamente perfundidas, tales como corazón, pulmón e hígado y a los tejidos debido a su alta solubilidad en lípidos. Esta alta solubilidad permite que el propofol atraviese la barrera hematoencefálica fácilmente.

40 Desde un punto de vista clínico, pueden encontrarse varios efectos adversos en los pacientes que se someten a tratamiento con emulsión oleosa de propofol. Estos incluyen dolor en la inyección, apnea, reducción de la presión arterial, bradicardia, y eventos excitatorios incluyendo convulsiones (véase, por ejemplo, Langley y col., Drugs, 33, 334 (1988), Rees y col., Annu. Rep. Med. Chem., 31, 41 (1996), y Sneyd y col., J. R. Soc. Med., 85, 288 (1992)).

Recientemente, Bennett y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 13, 1971 (2003) desvelaron la actividad anestésica general de una serie de derivados de ésteres de amino-2,6-dimetoxifenilo. Los nuevos agentes químicos muestran actividad anestésica mejorada en ratones respecto al propofol.

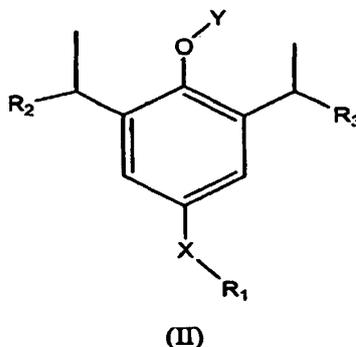
45 Por lo tanto, existe la necesidad de análogos del propofol y procedimientos para usar análogos de propofol para inducir anestesia general, un efecto hipnótico o inducción del sueño en un sujeto. La invención proporciona dichos análogos y procedimientos de uso. Específicamente, la invención proporciona derivados del propofol que pueden usarse generalmente para el efecto anestésico y en dosis pequeñas para el efecto hipnótico, sedación o inducción del sueño. Los nuevos compuestos son sustancialmente más activos en la inducción de un efecto anestésico que el propofol en sí. El resultado de esta actividad aumentada significa que los compuestos se pueden usar en dosis mayores para la anestesia general, pero en dosis más pequeñas para inducir un efecto hipnótico, sedativo y en el sueño, dando por tanto como resultado una reducción de los efectos secundarios relacionados con el propofol (por ejemplo, efectos secundarios cardiovasculares). Estas y otras ventajas de la invención, así como características inventivas adicionales, serán evidentes a partir de la descripción de la invención proporcionada en el presente documento.

55 **Breve resumen de la invención**

De acuerdo con la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de propofol como se describe en la reivindicación 1.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos útiles para las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se definen en la reivindicación 1 en general. También se desvelan derivados de dialquifenil propofol *para*-sustituídos representados por la Fórmula (II), como se indica a continuación:

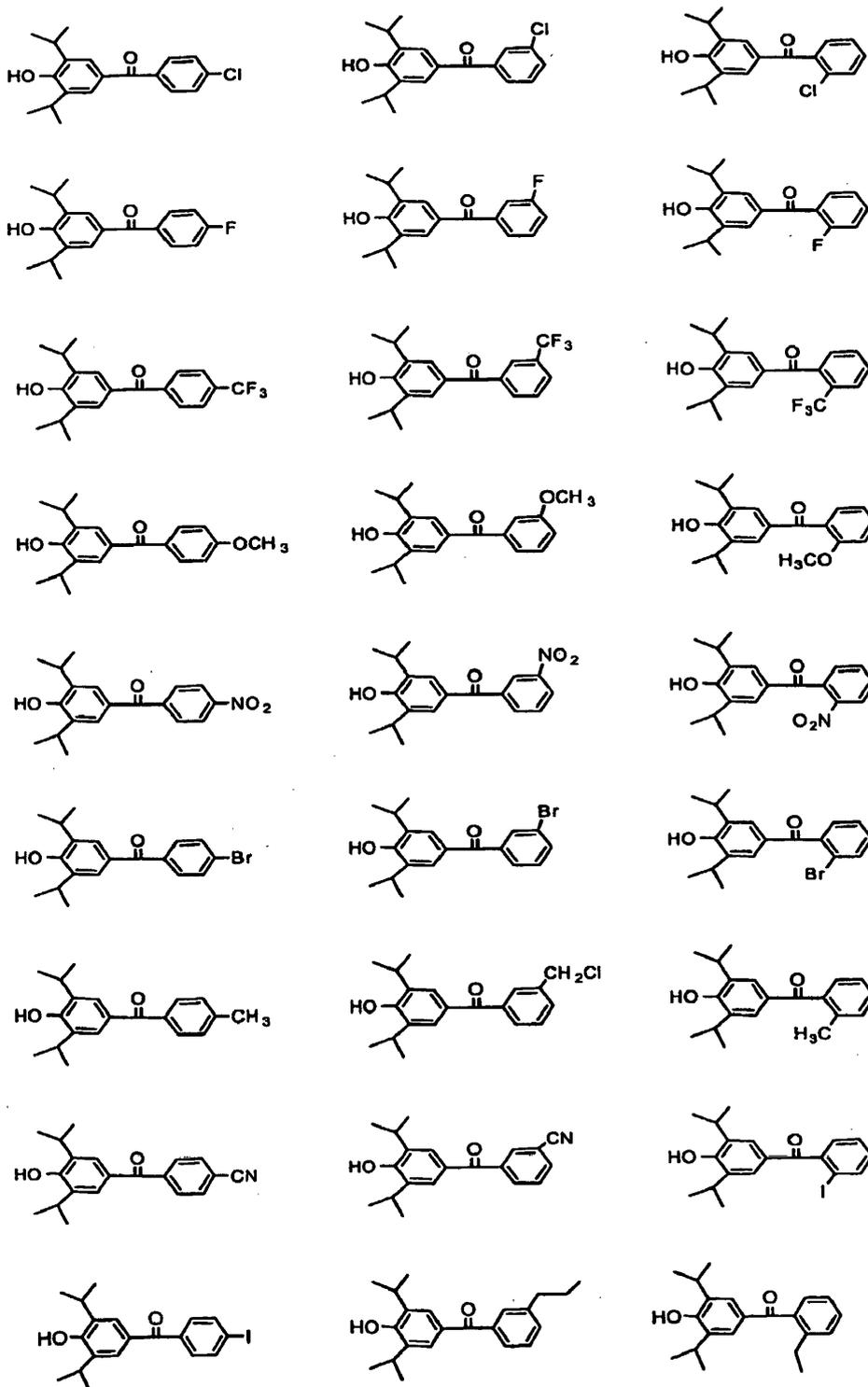


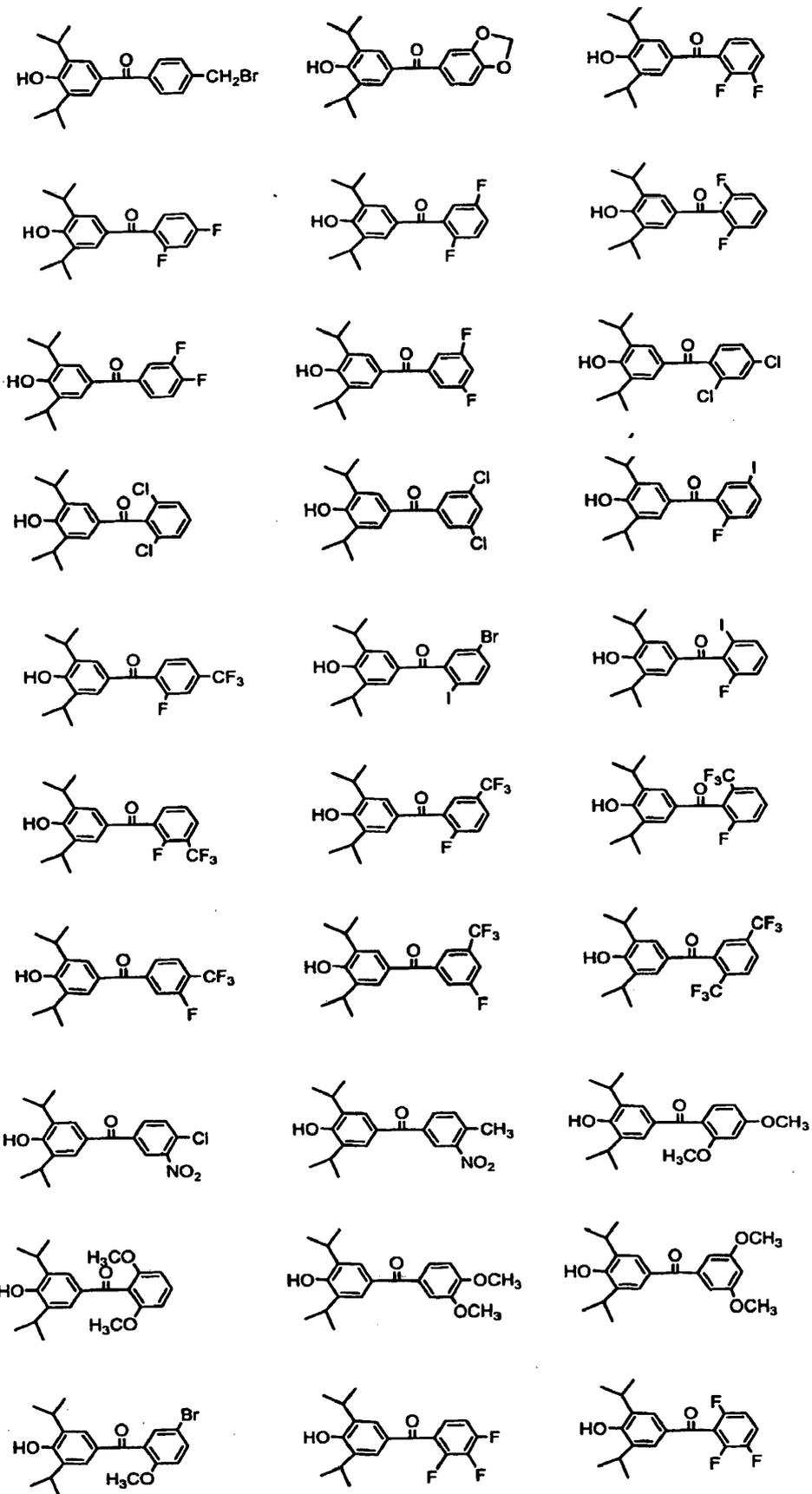
- 5 en la que,
- R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o arilo C₄-C₂₀, y
- R₂ y R₃ son hidrógeno o alquilo C₁-C₆.
- X es C=O, C=S, C=C, CR₄R₅, C(OR₆)R₇ o C=N-OR₈
- 10 Y es hidrógeno, COR₄, COOR₄, CONR₄R₅, COSR₄, fosfato.
- en la que
- R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno o alquilo C₁-C₆.
- Una realización ilustrativa de la presente invención es un compuesto de fórmula II, en la que R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o arilo C₄-C₂₀; R₂ y R₃ son hidrógeno o alquilo C₁-C₆; X es C=O e Y es H.
- 15 Las siguientes definiciones se refieren a los diversos términos que se han usado anteriormente y a lo largo de toda la divulgación.
- El término "alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alifáticos lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir de 1-6 átomos de carbono que incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, ciclobutilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo y ciclohexilo.
- 20 El término "arilo C₄-C₂₀" se refiere a un anillo aromático o heteroaromático que incluye, a modo de ejemplo, fenilo, naftilo, furanilo y tionilo. El anillo arilo puede estar sin sustituir o puede estar sustituido. Sustituyentes halo (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo) alquilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos, por ejemplo, por halógeno, alcoxi C₁-C₆, -NO₂, -CN, anhídrido, fenilo amino, carboxilo y amino alquilo sustituido. El anillo arilo puede estar sustituido con cualquiera de uno, dos, tres, cuatro, cinco o más sustituyentes, dependiendo del tamaño del anillo. Los ejemplos de
- 25 grupos aril C₄-C₂₀ adecuados incluyen, por ejemplo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 2-nitrofenilo, 4-cianofenilo, 3-cianofenilo, 2-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-clorometilfenilo, 4-bromometilfenilo, 2-etilfenilo, 3-propilfenilo, 2-yodofenilo, 4-yodofenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-butoxifenilo, 4-bifenilo, 1-naftalenilo, 2-naftalenilo, 2-furanilo, 5-nitro-2-furanilo, 2-tiofenilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3,4-
- 30 dimethoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 4-cloro-3-nitrofenilo, 5-bromo-2-metoxifenilo, 2-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-6-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-5-trifluorometilfenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2,4-dicloro-5-fluorofenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2,4,5-trifluoro-3-metoxifenilo, 2,3,4,5-tetrafluorofenilo, pentafluorofenilo, 4,5-difenil-imidazol-2-ilo, y similares.
- El término "alcoxi C₁-C₆" incluye las funcionalidades de éter alifático lineal o ramificado de 1-6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, hexoxi, ciclohexoxi y fenoxi.
- 40 Los compuestos de Fórmula II son útiles para inducir la anestesia general, hipnosis, sedación y sueño en un sujeto, particularmente en mamíferos, y mucho más preferentemente en seres humanos. En realizaciones preferentes de la

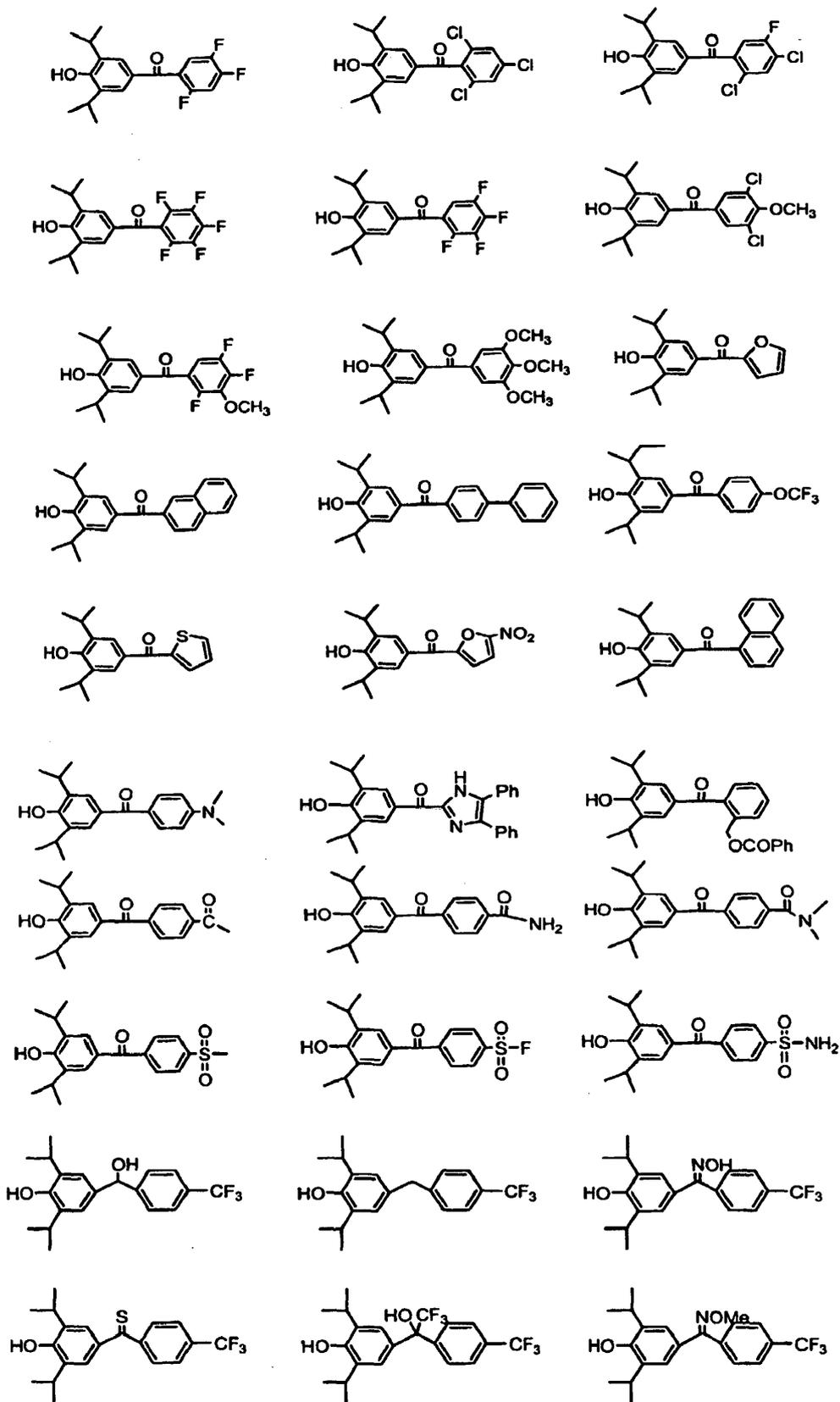
invención, en los compuestos representados por la Fórmula II, R_1 es un fenilo sustituido, y R_2 y R_3 son alquilo C_1 - C_4 . Más preferentemente, R_3 es un fenilo 4-sustituido, y R_2 y R_3 son metilo y etilo, respectivamente. Los grupos fenilo 4-sustituidos preferentes son 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-nitrofenilo, 4-cianofenilo, 4-metilfenilo, 4-yodofenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-bromometilfenilo, 4-dimetilaminofenilo y 4-bifenilo.

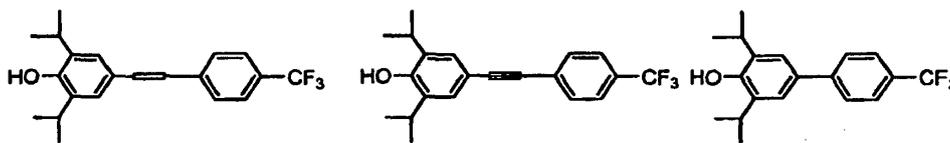
5

Ejemplos específicos de compuestos de Fórmula II, entre los que los compuestos útiles para la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se definen en la reivindicación 1, son como se indican a continuación:

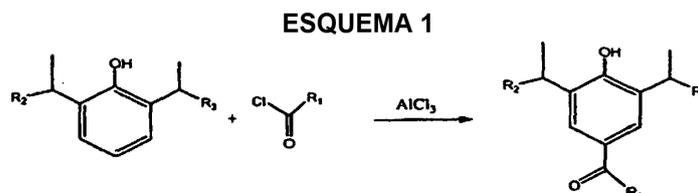








La preparación de fórmula II se realiza preferentemente como se ilustra en el Esquema 1:



Los compuestos de la presente invención se preparan como se ilustra en el Esquema 1. La mezcla de 2,6-dialquil fenol se trata con cloruro de acilo en presencia de ácido de Lewis, tal como cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio, o cloruro de cinc durante 1-24 horas. La reacción puede realizarse en tolueno, diclorometano u otro disolvente anhidro. Después de la reacción, la mezcla se inactiva con hielo agua y se extra con disolvente orgánico, tal como éter, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, y similares. Después de la eliminación del disolvente orgánico, el residuo puede purificarse por cromatografía en columna ultrarrápida general para proporcionar el producto deseado, y puede acompañarse por un éster del producto deseado, que puede hidrolizarse con hidróxido sódico acuoso para producir el 2,6-dialquilfenol *p*-sustituido deseado.

Los otros materiales de partida empleados en el procedimiento de fabricación de esta invención se conocen en la técnica o pueden fabricarse mediante procedimientos descritos en la técnica. Los procedimientos preparativos para diversos derivados de 2,6-dialquilfenol se desvelan en, por ejemplo, James and Glen, J. Med. Chem., 23, 1350 (1980)).

Por lo tanto, de acuerdo con la invención, pueden prepararse análogos de *para*-aril fenol mediante la reacción de haluro de acilo con dialquil fenol en presencia de un ácido de Lewis, tal como cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio, cloruro de cinc, o similares. En general, puede usarse cualquier haluro de arilo para la preparación de la presente invención. Puesto que pueden prepararse haluros de aril acilo a partir del ácido aril carboxílico correspondiente de acuerdo con el procedimiento general en la química orgánica, pueden prepararse muchos compuestos novedosos de acuerdo con la invención.

Los compuestos desvelados en el presente documento pueden formularse en composiciones farmacéuticas para su administración a un paciente, preferentemente un paciente humano. Puede utilizarse cualquiera de varias formulaciones farmacéuticas adecuadas como un vehículo para la administración de los compuestos de la invención. Preferentemente, los compuestos de la invención se formulan para uso farmacéutico general. Más preferentemente, los compuestos de la invención se formulan para su uso en anestesia.

La composición puede administrarse a un paciente mediante procedimientos de administración convencionales para productos anestésicos, tal como, por ejemplo, administración oral, administración respiratoria nasal, inyección de bolo, administración intravenosa en dosis repetidas o por infusión continua, administración rectal, administración vaginal, administración sublingual, administración cutánea, y rutas de liberación lenta. Preferentemente, la composición farmacéutica se administra por infusión continua. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse por dos o más rutas, tal como por inyección de bolo seguido de administración intravenosa continua.

Típicamente, el compuesto se mezcla con un vehículo, se diluye mediante un vehículo, o se incluye en un vehículo que puede estar en forma de una cápsula, sobrecito, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, éste puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen por ejemplo hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina duras y blandas, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Para su administración oral, el compuesto activo de la presente invención puede incorporarse en jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas o de aceite, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales, tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Los ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, solución salina, jarabe, metilcelulosa, metil- y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes de lubricación, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes saporíferos. Las composiciones pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o tardía del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones preferentes para su administración por inyección incluyen las que comprenden un análogo biológicamente activo novedoso como el principio, junto con un agente tensioactivo (o agente humectante o surfactante), o en forma de una emulsión (por ejemplo, como una emulsión de agua en aceite o de aceite en agua). Los agentes tensioactivos adecuados incluyen, en particular, agentes no iónicos, tales como polioxietileno sorbitanos (por ejemplo, Tween™ 20, 40, 60, 80 u 85), y otros sorbitanos (por ejemplo, Span™ 20, 40, 60, 80 u 85). Si es necesario, pueden añadirse otros ingredientes, por ejemplo, manitol u otros vehículos farmacéuticamente aceptables.

También se desvelan composiciones que comprenden derivados de propofol y procedimientos de uso de dichas composiciones para la administración *in vivo* de derivados de dialquifenol en forma de nanopartículas, que son adecuados para cualquier ruta de administración que se ha mencionado anteriormente.

También se desvelan procedimientos para la formación de nanopartículas de los compuestos de la invención por una técnica de evaporación de disolvente a partir de una emulsión de aceite en agua preparada en condiciones de altas fuerzas de cizalladura (por ejemplo, sonicación, homogeneización a alta presión o similares). La preparación de nanopartículas a partir de polímeros biocompatibles (por ejemplo, albúmina) se desvela, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos 5.916.596, 6.506.405 y 6.537.579.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, los derivados de propofol se disuelven en un disolvente orgánico miscible en agua (por ejemplo, un disolvente que tiene una solubilidad en agua mayor de aproximadamente el 10%, tal como, por ejemplo, etanol) a una concentración final en el intervalo de aproximadamente 1-99% (v/v), más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 5-25% (v/v) de la fase orgánica total. El disolvente orgánico miscible en agua puede seleccionarse entre disolventes tales como, por ejemplo, acetato de etilo, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, acetona, dimetilsulfóxido, dimetil formamida, metil pirrolidinona, y similares. Como alternativa, se prepara en primer lugar la mezcla de disolvente inmiscible en agua con el disolvente miscible en agua seguido de la disolución del agente farmacéuticamente activo en la mezcla.

Después, se añade una proteína (por ejemplo, albúmina sérica humana) en la fase acuosa para que actúe como un agente estabilizante para la formación de nanogotitas estables. La proteína se añade a una concentración en el intervalo de aproximadamente 0,05 al 25% (p/v), más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,5-5% (p/v). A diferencia de los procedimientos convencionales para la formación de nanopartículas, no se añade ningún surfactante (por ejemplo, lauril sulfato sódico, lecitina, Tween® 80, Pluronic® F-68, y similares) a la mezcla. Opcionalmente, se disuelve una cantidad suficiente del primer disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo) en la fase acuosa para su aproximación a la concentración de saturación. Se añade una cantidad separada y medida de la fase orgánica (que ahora contiene el agente farmacológicamente activo, el primer disolvente orgánico y el segundo disolvente orgánico) a la fase acuosa saturada, de manera que la fracción de fase de la fase orgánica está preferentemente entre aproximadamente 0,5% y el 15% (v/v), y más preferentemente está entre el 1% y 8% (v/v).

Se forma una emulsión por homogeneización a alta presión y altas fuerzas de cizalladura. Dicha homogeneización se realiza convenientemente en un homogeneizador de alta presión, típicamente operado a presiones de aproximadamente 3.000 (20,68 MPa) hasta 30.000 psi (206,8 MPa). Preferentemente, dichos procedimientos se realizan a presiones de aproximadamente 6.000 (41,36 MPa) hasta 25.000 psi (172,32 MPa). La emulsión resultante comprende nanogotitas muy pequeñas del solvente no acuoso que contienen el agente farmacológicamente activo disuelto y nanogotitas muy pequeñas del agente estabilizador proteico. Como procedimientos de homogeneización aceptables, se incluyen procedimientos que imparten alto cizallamiento y cavitación, tales como, por ejemplo, homogeneización a alta presión, mezcladoras de alto cizallamiento, sonicación, propulsores de alto cizallamiento y similares.

El disolvente se evapora a presión reducida para producir un sistema coloidal compuesto por nanopartículas revestidas de proteína de análogo de propofol farmacológicamente activo y proteína. Los procedimientos de evaporación aceptables incluyen, por ejemplo, el uso de evaporadores rotatorios, evaporadores de película descendente, secadores por aspersion, liofilizadores y similares. Por lo tanto, un sistema de dispersión coloidal (agente farmacológicamente activo y proteína) en forma de nanopartículas extremadamente pequeñas (por ejemplo, partículas en el intervalo de aproximadamente 10 nm-200 nm de diámetro) se puede esterilizar por filtración. El intervalo de tamaño preferente de las partículas es entre aproximadamente 50 nm-170 nm (por ejemplo, aproximadamente 170 nm, aproximadamente 100 nm, o aproximadamente 150 nm), dependiendo de la formulación y de los parámetros operativos.

Los sistemas coloidales preparados de acuerdo con la presente divulgación pueden convertirse adicionalmente en forma de polvo por eliminación del agua, por ejemplo, por liofilización a un perfil adecuado de temperatura-tiempo. La propia proteína (por ejemplo, albúmina sérica humana) actúa como un crioprotector y el polvo se reconstituye fácilmente mediante la adición de agua, solución salina o tampón, sin necesidad de usar crioprotectores convencionales, tales como manitol, sacarosa, glicina y similares. Aunque no sea necesario, se entiende, por supuesto, que se pueden añadir crioprotectores convencionales a las formulaciones de la invención si así se desea.

La envoltura polimérica que contiene núcleos sólidos o líquidos de un agente farmacológicamente activo permite la administración de altas dosis del agente farmacológicamente activo en volúmenes relativamente pequeños. Esto minimiza la incomodidad del paciente al recibir grandes volúmenes de líquido y minimiza la estancia en el hospital. Además, las paredes de la envoltura polimérica son generalmente completamente degradables *in vivo* con enzimas proteolíticas (por ejemplo, cuando el polímero es una proteína), dando como resultado la ausencia de efectos secundarios producidos por el sistema de administración, en comparación con las formulaciones actuales.

Pueden emplearse varios materiales biocompatibles para la formación de una envoltura polimérica. Como se usa en el presente documento, el término "biocompatible" describe una sustancia que no altera o afecta de forma apreciable de forma adversa, el sistema biológico en el que se introduce. Pueden emplearse varios materiales biocompatibles en la práctica de la presente invención para la formación de una envoltura polimérica. Por ejemplo, materiales biocompatibles de origen natural tales como proteínas, polipéptidos, oligopéptidos, polinucleótidos, polisacáridos (por ejemplo, almidón, celulosa, dextranos, alginatos, quitosano, pectina, ácido hialurónico y similares) y lípidos son candidatos para tal modificación.

Como ejemplos de materiales biocompatibles adecuados, pueden emplearse proteínas de origen natural o sintéticas. Los ejemplos de proteínas adecuadas incluyen, por ejemplo, albúmina, insulina, hemoglobina, lisozima, inunoglobulinas, α -2-macroglobulina, fibronectina, vitronectina, fibrinógeno, caseína, y similares, así como combinaciones de dos o más cualesquiera de los mismos. De forma análoga, también pueden usarse polímeros sintéticos para la preparación de la formulación del fármaco. Ejemplos de polímeros sintéticos adecuados incluyen, por ejemplo, polialquilenglicoles (por ejemplo, de cadena lineal o ramificada), alcohol polivinílico, metacrilato de polihidroximetilo, ácido poliacrílico, polietiloxazolina, poliacrilamidas, poliisopropil acrilamidas, polivinil pirrolidona, poliláctido/glicólido, y similares, y combinaciones de los mismos.

Estos materiales biocompatibles también pueden emplearse de varias formas físicas, tales como geles reticulados o no reticulados, para proporcionar matrices a partir de las cuales puede liberarse el derivado de propofol por difusión y/o degradación de la matriz. También pueden utilizarse materiales sensibles a la temperatura como la matriz de dispersión para las composiciones de la invención. Por lo tanto, por ejemplo, un derivado de propofol puede inyectarse en una formulación líquida del material sensible a la temperatura (por ejemplo, copolímeros de poliacrilamidas o copolímeros de polialquilenglicoles y poliláctido/glicólidos) que gelifica en un sitio específico y proporciona la liberación lenta del compuesto de la invención.

Las partículas biológicas contenidas sustancialmente por completo dentro de una envoltura polimérica, o asociadas con la misma, preparadas tal como se describe en el presente documento, se suministran puras u opcionalmente como una suspensión en un medio biocompatible. Este medio puede seleccionarse entre agua, medios acuosos tamponados, solución salina, solución salina tamponada, soluciones de aminoácidos opcionalmente tamponadas, soluciones de proteínas opcionalmente tamponadas, soluciones de azúcares opcionalmente tamponadas, soluciones de carbohidratos opcionalmente tamponadas, soluciones de vitaminas opcionalmente tamponadas, soluciones de polímeros sintéticos opcionalmente tamponadas, emulsiones que contienen lípidos y similares.

Además, la envoltura polimérica puede modificarse opcionalmente mediante un agente adecuado, en el que el agente se asocia con la envoltura polimérica a través de un enlace covalente opcional. Los enlaces covalentes contemplados para dichas uniones incluyen, por ejemplo, enlaces éster, éter, uretano, diéster, amida, amina secundaria o terciaria, éster de fosfato, éster de sulfato, y similares. Los agentes adecuados para la modificación opcional de la envoltura polimérica incluyen, por ejemplo, polímeros sintéticos tales como polialquilenglicoles (por ejemplo, polietilenglicol de cadena lineal o ramificada), alcohol polivinílico, polihidroxietil metacrilato, ácido poliacrílico, polietiloxazolina, poliacrilamida, polivinilpirrolidona, y similares, fosfolípidos (por ejemplo, fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilinositol (PI), esfingomiélin y similares), proteínas (por ejemplo, enzimas, anticuerpos y similares), polisacáridos (por ejemplo, almidón, celulosa, dextranos, alginatos, quitosano, pectina, ácido hialurónico, y similares), agentes de modificación química (por ejemplo, piridoxal 5'-fosfato, derivados de piridoxal, aldehídos, ésteres de diaspirina, y similares) o combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos.

Las nanopartículas de los compuestos inventivos pueden administrarse por cualquier vía aceptable incluyendo, pero sin limitación, por vía oral, intramuscular, transdérmica, intravenosa, mediante un inhalador u otros sistemas para el suministro de partículas volátiles, y similares. Cuando se prepara la composición para inyección, particularmente para suministro intravenoso, la fase continua preferentemente comprende una solución acuosa de modificadores de la tonicidad, tamponada a un pH por debajo de 7, más preferentemente por debajo de 6.

Las nanopartículas de la presente invención pueden encerrarse en una cápsula dura o blanda, pueden comprimirse en comprimidos, o pueden incorporarse en bebidas, alimentos o incorporarse de otro modo a la dieta. Las cápsulas pueden formularse mezclando la nanopartícula con un diluyente farmacéutico inerte e insertar la mezcla en una cápsula de gelatina dura del tamaño apropiado. Si se desean cápsulas blandas, puede encapsularse una suspensión del compuesto con un aceite vegetal aceptable, éter de petróleo, u otro aceite inerte con una máquina en una cápsula de gelatina.

Las composiciones para la inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados según lo expuesto anteriormente. Preferentemente las composiciones se administran por vía oral o respiratoria nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones en disolventes estériles farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede unirse a una máscara facial, cámara o máquina de respiración intermitente de presión positiva. Las composiciones en solución, suspensión, nanopartículas, o en polvo pueden administrarse preferentemente por vía oral o nasal mediante dispositivos que suministran la formulación de un modo adecuado.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden usarse terapéuticamente para muchos regímenes de tratamiento adecuados. A este respecto, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden usarse para anestesia general para facilitar la cirugía, abstinencia de drogas o alcohol, tratamiento del tétanos, y otras intervenciones diagnósticas o terapéuticas. En particular, la composición farmacéutica de la invención puede usarse para mantener la anestesia general durante periodos prolongados (por ejemplo, 24-48 horas) en pacientes adictos durante los cuales se provoca la abstinencia a drogas y/o alcohol. La composición farmacéutica de la invención puede usarse para mantener la anestesia general durante periodos prolongados (por ejemplo, de días a semanas) en el control de pacientes con tétanos. La composición farmacéutica inventiva puede usarse como un sedante oral (por ejemplo, píldora para dormir). La composición farmacéutica inventiva puede usarse para conseguir que los pacientes estén sedados y sin dolor para facilitar la cirugía y otras intervenciones terapéuticas (por ejemplo, ventilación endotraqueal mecánica y cambio del vendaje de heridas en pacientes con quemaduras) o procedimientos diagnósticos (por ejemplo, endoscopia y técnicas de obtención de imágenes) para los que no se requiere la pérdida de consciencia (es decir, "sedación consciente").

Las composiciones farmacéuticas de la invención también son útiles para el tratamiento de las cefaleas causadas por migraña. La migraña es un trastorno caracterizado por un dolor de cabeza persistente que puede asociarse con alteraciones de la visión, náuseas, y vómitos. Aunque la causa precisa de una migraña se desconoce, se baraja la hipótesis de que las migrañas son el resultado de la liberación de neurotransmisores por los nervios trigéminos. Los nervios trigéminos inervan los vasos sanguíneos del cerebro y la inflamación ocurre tras la liberación de neurotransmisores. Aunque el mecanismo de acción de los alquifenoles no se entiende completamente, se sabe que el propofol es un agonista de los receptores GABA_A. La actividad agonista del propofol conduce a la inhibición de la descarga neuronal lo que a su vez contribuye a sus propiedades anestésicas.

La composición farmacéutica de la invención puede usarse como un antioxidante. Se ha observado que los alquifenoles, tales como el propofol, son antioxidantes muy efectivos (véase, por ejemplo, Peng y col., Chin. Med. J. (Engl), 116(5), 731 (2003), y Tsuchiya y col., Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 165(1), 54 (2002)). Los radicales libres producidos durante el estrés oxidativo pueden reaccionar con proteínas, ácidos nucleicos, lípidos, y otras macromoléculas biológicas, produciendo daño a las células y tejidos. Una vez formados, los radicales libres pueden interactuar para producir otros radicales libres y oxidantes no radicales tales como el oxígeno de singlete y peróxidos. Puede usarse una cantidad farmacéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de la invención en regímenes de tratamiento para la inhibición de la oxidación en sujetos que están en riesgo de desarrollar una enfermedad relacionada con estrés oxidativo, tal como cáncer. Además, muchas enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y otras se asocian con el estrés oxidativo. Otras enfermedades que se asocian con radicales libres incluyen lesión por reperusión isquémica, enfermedades inflamatorias, ictus, hemorragia traumática, traumatismo de la médula espinal, formación de cataratas, úlcera gástrica, toxicidad por oxígeno, apoptosis celular no deseada y enfermedad por radiación.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención pero no deben entenderse en modo alguno como limitantes de su ámbito.

Ejemplo 1 (inventivo)

Este ejemplo ilustra la preparación de (4-fluorofenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona (CT7). A una solución de 2,6-diisopropilfenol (3,3 g, 18,5 mmol) en 98 ml de tolueno se le añadieron gota a gota cloruro de 4-fluorobenzoílo (4 ml, 37 mmol) y cloruro de aluminio (4,9 g, 37 mmol), mientras que la temperatura se mantuvo a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 7 horas y después el disolvente se vertió en hielo-agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y hexano (1:9). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para generar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillento. Rendimiento del 40%. RMN ¹H (500 MHz,

CDCl_3) δ 1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 12H), 3,18 (hept., $J = 6,8$ Hz, 2H), 5,34 (s a, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,16 (d, d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); Anál. Calc. para $(\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FO}_2 + \text{H})^+$ y $(\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FO}_2 + \text{H})^+$: 301 y 323. Encontrado: 301 y 323.

Ejemplo 2 (inventivo)

- 5 Este ejemplo ilustra la preparación de (4-(trifluorometil)fenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona (CT8). El compuesto del título se preparó básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 1. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (d, $J = 6,6$ Hz, 12H), 3,18 (hept., $J = 6,6$ Hz, 2H), 5,40 (s a, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); Anál. Calc. para $(\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_2 + \text{H})^+$ y $(\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_2 + \text{Na})^+$: 351 y 373. Encontrado: 351 y 373.

Ejemplo 3 (inventivo)

- 10 Este ejemplo ilustra la preparación de (4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)-(4-nitrofenil)metanona (CY61). El compuesto del título se preparó básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 1. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 12H), 3,20 (hept., $J = 6,9$ Hz, 2H), 5,73 (s a, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); Anál. Calc. para $(\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4 + \text{H})^+$ y $(\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4 + \text{Na})^+$: 328 y 350. Encontrado: 328 y 350.

Ejemplo 4 (inventivo)

- 15 Este ejemplo ilustra la preparación de (3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona (CY93). El compuesto del título se preparó básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 1. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 12H), 3,18 (hept., $J = 6,9$ Hz, 2H), 5,39 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,73 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H); Anál. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{O}_2$ (M+H) 369, encontrado 369.

Ejemplo 5 (ilustrativo)

- 20 Este ejemplo ilustra la preparación de (3-(trifluorometil)fenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona (CY96). El compuesto del título se preparó básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 1. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 12H), 3,21 (hept., $J = 6,6$ Hz, 2H), 5,62 (s a, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,63 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H); Anál. Calc. para $(\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_2 + \text{H})^+$ y $(\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_2 + \text{Na})^+$: 351 y 373. Encontrado: 351 y 373.

- 25 **Ejemplo 6 (ilustrativo)**

Este ejemplo ilustra la preparación de (3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona (CY97). El compuesto del título se preparó básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 1. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 12H), 3,19 (hept., $J = 6,9$ Hz, 2H), 5,41 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H). Anál. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{O}_2$ (M+H) $^+$ 369, encontrado 369.

- 30 **Ejemplo 7 (ilustrativo)**

Este ejemplo ilustra la preparación de (4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)-(naftalen-2-il)metanona (CY99). El compuesto del título se preparó básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 1. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 12H), 3,20 (hept., $J = 6,9$ Hz, 2H), 5,34 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,66 (s, 2H), 8,04-7,75 (m, 4H), 8,26 (s, 1H). Anál. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_2$ (M+H) $^+$ 333, encontrado 333.

- 35 **Ejemplo 8 (ilustrativo)**

Este ejemplo ilustra la preparación de (3,5-bis(trifluorometil)fenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona (CY104). El compuesto del título se preparó básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 1. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 12H), 3,19 (hept., $J = 6,9$ Hz, 2H), 5,41 (s a, 1H), 7,56 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,22 (s, 2H); Anál. Calc. para $(\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{O}_2 + \text{H})^+$ y $(\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{O}_2 + \text{Na})^+$: 419 y 441. Encontrado: 419 y 441.

- 40 **Ejemplo 9 (ilustrativo)**

Este ejemplo ilustra la preparación de (4-*terc*-butilfenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona (CY120). El compuesto del título se preparó básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 1. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 12H), 1,37 (s, 9H), 3,18 (hept., $J = 6,9$ Hz, 2H), 5,30 (s a, 1H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); Anál. Calc. para $(\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_2 + \text{H})^+$ y $(\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_2 + \text{Na})^+$: 339 y 361. Encontrado: 339 y 361.

- 45 **Ejemplo 10 (ilustrativo)**

Este ejemplo ilustra la preparación de (4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)-(4-isobutilfenil)metanona (CY122). El compuesto del título se preparó básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 1. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H), 1,27 (d, $J = 5,5$ Hz, 6H), 1,65 (m, 4H), 2,93 (tc, $J = 6,9, 6,9$ Hz, 2H), 5,34 (s a, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); Anál. Calc. para $(\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_2 + \text{H})^+$ y $(\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_2 + \text{Na})^+$: 379 y 401.

- 50 Encontrado: 379 y 401.

Ejemplo 11 (inventivo)

Este ejemplo ilustra la preparación de (4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)-(4-yodofenil)metanona (CY155). El compuesto del título se preparó básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 12H), 3,17 (hept., J = 6,9 Hz, 2H), 5,31 (s a, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 2H); Anál. Calc. para (C₁₉H₂₁IO₂ + H)⁺ y (C₁₉H₂₁IO₂ + Na)⁺: 409 y 433. Encontrado: 409 y 433.

Ejemplo 12 (ilustrativo)

Este ejemplo ilustra la preparación de (4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)-(4-metoxifenil)metanona (CY157). El compuesto del título se preparó básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 12H), 2,97 (hept., J = 6,9 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (s, 2H), 8,20 (dd, J = 2,2, 6,8 Hz, 2H); Anál. Calc. para (C₂₀H₂₄O₃+H)⁺: 313. Encontrado: 313.

Ejemplo 13 (inventivo)

Este ejemplo ilustra la preparación de (4-cianofenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona (CY175). El compuesto del título se preparó básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 12H), 3,18 (hept., J = 6,9 Hz, 2H), 5,40 (s a, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,80 (ABc, Δγ = 22,2 Hz, J = 6,8 Hz, 2H), 7,81 (ABc, Δγ = 22,2 Hz, J = 6,6 Hz, 2H); Anál. Calc. para (C₂₀H₂₁NO₂ + H)⁺ y (C₂₀H₂₁NO₂ + Na)⁺: 308 y 330. Encontrado: 308 y 330.

Ejemplo 14 (ilustrativo)

Este ejemplo ilustra la preparación de (6-(trifluorometil)piridin-3-il)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona (CY176). El compuesto del título se preparó básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 12H), 3,18 (hept., J = 6,9 Hz, 2H), 5,41 (s a, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H); Anál. Calc. para (C₁₉H₂₀F₃NO₂ + H)⁺ y (C₁₉H₂₀F₃NO₂ + Na)⁺: 352 y 374. Encontrado: 352 y 374.

Ejemplo 15 (inventivo)

Este ejemplo ilustra la preparación de (4-bromofenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona (CY178). El compuesto del título se preparó básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 12H), 3,17 (hept., J = 6,9 Hz, 2H), 5,33 (s a, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,62 (m, 4H); Anál. Calc. para (C₁₉H₂₁BrO₂ + H)⁺ y (C₁₉H₂₁BrO₂ + Na)⁺: 362 y 364. Encontrado: 363 y 383.

Ejemplo 16 (ilustrativo)

Este ejemplo ilustra la preparación de (4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)-(4-propilfenil)metanona (CY181). El compuesto del título se preparó básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (t, J = 7,2, 3H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 12H), 1,69 (m, 2H), 2,67 (t, J = 7,4, 2H), 3,18 (hept., J = 6,9 Hz, 2H), 5,34 (s a, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,59 (s, 2H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H); Anál. Calc. para (C₂₂H₂₈O₂ + H)⁺ y (C₂₂H₂₈O₂ + Na)⁺: 325 y 347. Encontrado: 325 y 327.

Ejemplo 17 (inventivo)

Este ejemplo ilustra la preparación de (4-clorofenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona (CY182). El compuesto del título se preparó básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 12H), 3,17 (hept., J = 6,9 Hz, 2H), 5,31 (s a, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,56 (s, 2H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H); Anál. Calc. para (C₁₉H₂₁ClO₂ + H)⁺ y (C₁₉H₂₁ClO₂ + Na)⁺: 317 y 339. Encontrado: 317 y 319.

Ejemplo 18 (ilustrativo)

Este ejemplo ilustra la preparación de 4-((4-(trifluorometil)fenil)-(metoxiimino)metil)-2,6-diisopropilfenol (CY127). A una solución de (4-(trifluorometil)fenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona (448 mg, 1,28 mmol), preparada en el Ejemplo 2, en 8 ml de piridina se le añadió metoxiamina (1,07 g, 12,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 33 h y se concentró. El residuo se purificó cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos:diclorometano = 3:2), proporcionando un aceite de color amarillo (485 mg, 99,9%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,27-1,21 (d, J = 6,9 Hz, 12H), 3,20-3,00 (hept., J = 6,9 Hz, 2H), 4,00+3,97 (s, 3H), 4,99+4,96 (s, 1H), 7,98-7,06 (m, 6H). Anál. Calc. para C₂₁H₂₃F₃NO₂ (M-H)- 378, encontrado 378.

Ejemplo 19 (ilustrativo)

Este ejemplo ilustra la preparación de 4-(4-(trifluorometil)bencil)-2,6-diisopropilfenol (CY130). A una solución de (4-(trifluorometil)fenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona (486 mg, 1,4 mmol), preparada en el Ejemplo 2, en 12 ml de diclorometano a 0 °C se le añadió ácido trifluorosulfónico (0,6 ml, 5,5 mmol) seguido de trietilsilano (0,7 ml, 4,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 36 h, se inactivó por NaHCO₃ acuoso saturado y

se extrajo con éter etílico (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de la filtración, la solución se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por gel de sílice cromatografía en columna ultrarrápida (tolueno:hexanos = 1:1), proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 21,4%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,24 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 3,13 (hept., *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,68 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); Anál. Calc. para C₂₀H₂₂F₃O₂ (M-H) 351, encontrado 351.

Ejemplo 20 (ilustrativo)

Este ejemplo ilustra la preparación de 4-((4-(trifluorometil)fenil)-(hidroxi)metil)-2,6-diisopropilfenol (CY135). A una solución de (4-(trifluorometil)fenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona (308 mg, 0,9 mmol), preparada en el Ejemplo 2, en etanol de calidad reactivo se le añadió borohidruro sódico (165 mg, 4,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 11 h, se inactivó con HCl 1 N y se extrajo con éter etílico. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de la filtración, la solución se condensó en un evaporador rotatorio. El producto en bruto se purificó por gel de sílice cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos:diclorometano = 1:2), proporcionando un sólido de color blanco (100 mg, 33,8%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 12H), 3,13 (hept., *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,81 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); Anál. Calc. para C₂₀H₂₂F₃O (M-H)⁺ 335, encontrado 335.

Ejemplo 21 (ilustrativo)

Este ejemplo ilustra la preparación de 4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil-(4-(metilsulfonil)fenil)metanona (CY177). A una solución de ácido 4-metilsulfonilbenzoico (4,08 g, 24 mmol) y cloruro de oxalilo (3,9 ml, 44 mmol) en DCM (70 ml) a 0 °C se le añadieron tres gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en 20 ml de DCM y se añadió en una suspensión de 2,6-diisopropilfenol (2,12 g, 11,9 mmol) y cloruro de aluminio (1,6 g, 12 mmol en 50 ml de DCM). Después de agitarse durante 14 horas, la mezcla de reacción se vertió en 100 ml de hielo-agua y se extrajo con éter diisopropílico (2 x 100 ml). Por consiguiente, la fase orgánica se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de la filtración, la solución se condensó en un evaporador rotatorio. El producto en bruto se suspendió en 100 ml de metanol y 30 ml de agua. La suspensión resultante se trató con una cantidad en exceso de NaOH sólido durante 16 horas a temperatura ambiente y se acidificó con HCl 1 N a pH de 4. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Después del lavado con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (550 mg, Rendimiento del 13%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (s, 6H), 1,29 (s, 6H), 3,12 (s, 3H), 3,18 (hept., *J* = 6,9 Hz, 2H), 5,40 (s a, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,90 (dd, *J* = 6,6, 1,7 Hz, 2H), 8,06 (dd, *J* = 6,5, 1,7 Hz, 2H); Anál. Calc. para (C₁₉H₂₁FO₂ + H)⁺: 361. Encontrado: 361.

Ejemplo 22 (inventivo)

Este ejemplo ilustra la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden un derivado de propofol de la invención y albúmina. Se disolvieron 30 mg de 2,6-diisopropil-4-(4-fluorobenzoil)-fenol (como se ha preparado en el Ejemplo 1) en 3,0 ml de cloruro de metileno/metanol (9/1). Después, la solución se añadió en 27,0 ml de una solución de albúmina sérica humana (3% p/v). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a bajas RPM (homogeneizador Virtis, modelo Tempest I.Q.) para formar una emulsión en bruto, y después se transfirió a un homogeneizador de alta presión (Avestin). La emulsificación se realizó a 9000-40.000 psi (62,04 MPa-275,71 MPa) reciclando al mismo tiempo la emulsión durante al menos 5 ciclos. El sistema resultante se transfirió a un evaporador rotatorio, y el disolvente se eliminó rápidamente a 40 °C a presión reducida (3,9 kPa), durante 20-30 minutos. La dispersión resultante era translúcida y el diámetro medio típico de las partículas resultantes estaba en el intervalo 50-220 nm (Z-average (promedio Z), Malvern Zetasizer). La dispersión se liofilizó adicionalmente durante 48 horas. La torta resultante se reconstituyó fácilmente en la dispersión original mediante la adición de agua estéril o solución salina. El tamaño de partícula después de la reconstitución era el mismo que antes de la liofilización. Debe apreciarse que las cantidades, tipos y proporciones de fármacos, disolventes y proteínas usadas en este ejemplo no son limitantes en ningún modo.

Ejemplo 23 (inventivo)

Este ejemplo ilustra la formación de nanopartículas de compuestos de la invención usando cavitación y elevadas fuerzas de cizalladura durante un proceso de sonicación. Se disolvieron 20 mg de 2,6-diisopropil-4-(4-fluorobenzoil)-fenol (como se ha preparado en el Ejemplo 1) en 1,0 ml de cloruro de metileno. La solución se añadió a 4,0 ml de una solución de albúmina sérica humana (5% p/v). La mezcla se homogeneizó durante 5 minutos a bajas RPM (homogeneizador Virtis, modelo Tempest I.Q.) para formar una emulsión en bruto y después se transfirió a una celda de sonicador a 40 kHz. La sonicación se realizó a una potencia del 60-90% a 0 °C durante 1 minuto (550 Sonic Dismembrator). La mezcla se transfirió a un evaporador rotatorio, y se eliminó rápidamente cloruro de metileno a 40 °C, a presión reducida (30 mm de Hg), durante 20-30 minutos. El diámetro típico de las partículas resultantes fue de 300-420 nm (Z-average (promedio Z), Malvern Zetasizer).

La dispersión se liofilizó adicionalmente durante 48 h sin añadir ningún crioprotector. La torta resultante se reconstituyó fácilmente en la dispersión original mediante la adición de agua estéril o solución salina. El tamaño de partícula después de la reconstitución era el mismo que antes de la liofilización.

Ejemplo 24 (inventivo)

5 Este ejemplo ilustra la preparación de una formulación de aceite en agua de los compuestos de la invención. Se prepara una fase acuosa a partir de glicerol (1,00-3,00% en peso), edetato disódico dihidrato (0,001-0,01% en peso), y agua para inyecciones (80-95% en peso). Esta mezcla se agita y se recoge a una temperatura de aproximadamente 60 °C. En paralelo a lo anterior, se prepara una fase de aceite a partir de aceite de semilla de soja (1,00-10,0% en peso), el compuesto de la invención (1,0-5,0% en peso) y fosfátido de huevo (0,5-2,0% en peso) en un recipiente. La mezcla se agita a una temperatura de aproximadamente 70 °C a 75 °C hasta que todos los ingredientes se disuelven. Finalmente, la fase de aceite y la fase de agua en el recipiente de mezcla se homogeneizan durante 5 minutos a bajas RPM (homogeneizador Virtis, modelo Tempest I.Q.) para formar una emulsión en bruto, y después se transfiere a un homogeneizador de alta presión (Avestin). La emulsificación se realiza a 9000-40,000 psi (62,04 MPa-275,71 MPa) reciclando al mismo tiempo la emulsión hasta que se consigue el tamaño globular medio de aproximadamente 250 nM.

Ejemplo 25 (inventivo)

Se definió el sitio de unión del propofol en el GABA_A usando una serie de ensayos competitivos de unión. Se descongeló hipocampo bovino congelado y se homogeneizó en 40 volúmenes de sacarosa 0,32 M enfriada en hielo. La suspensión se centrifugó a 1000 x g durante 10 minutos a 4 °C. El precipitado se lavó dos veces en tampón de ensayo y se hizo reaccionar con el ligando radiactivo en presencia o ausencia de propofol a una concentración final de 10⁻⁴ M. La cantidad de radioactividad que permaneció en el filtro Whatman después de la filtración de la mezcla de reacción y dos lavados con tampón de ensayo se determinó usando un contador de centelleo líquido. La inhibición de la unión de ligando radiactivo por propofol representa la unión competitiva de propofol al mismo sitio que el ligando radiactivo. El sitio del agonista GABA_A, el sitio α-1 de GABA_A, el sitio α-5 de GABA_A, el sitio α-6 de GABA_A, y canal de Cl de GABA_A se ensayaron usando ³H-GABA, ³H-Flunitrazepam, ³H-RY80, ³H-Ro 15-4513 y ³H-TBOB.

Los datos de la Tabla 1 ilustran que el propofol mostró unión específica al canal de Cl de GABA_A. No se observó unión a otros sitios.

Tabla 1. Unión específica de propofol al canal de cloro de GABA_A.

Dominio de GABA	Porcentaje de Inhibición
sitio del agonista	12,48
sitio alfa 1	-14,31
sitio alfa 2	-15,58
sitio alfa 6	-0,89
canal de cloro	117,52

30 El propofol a 10⁻⁴ M solamente inhibió la unión de TBOB al canal de cloro del receptor GABA_A. No se observó inhibición significativa del sitio del agonista, el sitio alfa 1, el sitio alfa 2 o el sitio alfa 6.

Ejemplo 26 (inventivo)

Para determinar la constante de unión (K_D) del propofol y sus análogos para el canal de Cl de GABA_A, se determinó la unión como en el Ejemplo 25 en presencia de una concentración creciente de propofol y la K_D se determinó gráficamente usando las gráficas de Hill. Los datos se muestran en la Tabla 2. La actividad hipnótica *in vivo* se determinó del siguiente modo. Se administraron los fármacos solubilizados en DMSO a ratas mediante inyección en la vena caudal (N = 5 ratas por grupo). Se usó un nivel de dosis de 28 μmol/kg (5 mg/kg para propofol) para compensar las diferencias en el peso molecular de los análogos. La actividad anestésica *in vivo* se determinó como el tiempo para recuperar el reflejo de enderezamiento después de la administración de los compuestos. No hubo una correlación significativa entre la unión *in vitro* a GABA_A y la actividad anestésica *in vivo*. Además, se descubrió que el propofol a 5 mg/kg (28 mmol/kg) anestesió a las ratas durante 20 min; mientras que, los análogos de propofol CT8 y CY155 a dosis equivalentes anestesiaron a las ratas durante 75-92 min y 86 min, respectivamente.

Tabla 2. Actividad del propofol y los análogos de propofol *in vitro* e *in vivo*.

Estructura química	Unión al canal de Cl de GABA _A (CI ₅₀ , μM)	Actividad anestésica (Tiempo hasta despertar, min)
Propofol	4,86	20,6 + 9,0; N = 4
CT7		34,2 + 1,2; N = 2
CT8	0,57	92,5 + 5,0; N = 4
CY61	0,5	57,2 + 0,7; N = 5
CY62	31,6	0 + 0; N = 5
CY93	1,27	52,4 + 37,7; N = 3
CY96	3,91	5,5 + 2,4; N = 5
CY97	4,67	1,9 + 1,0; N = 5
CY99	Sin actividad	5,5 + 3,4; N = 5
CY104	21,3	6,4 + 2,8; N = 4
CY120		15,5 + 9,2; N = 2
CY122		7,6 + 1,8; N = 5
CY127		8,8 + 5,8; N = 5
CY130		8,2 + 3,0; N = 5
CY135		15,0 + 11,4; N = 5
CY155	0,57	86,1 + 22,1; N = 5
CY157		0,0 + 0,0; N = 5
CY175		43,4 + 23,5; N = 2
CY176		14,9 + 21,1; N = 2
CY177		4,6 + 1,5; N = 5
CY178		66,6 + 17,9; N = 5
CY181		9,0+20,1; N = 5
CY182		67,7 + 5,1; N = 3

Ejemplo 27 (inventivo)

5 Para explorar la aplicación potencial clínica de CT8, se comparó su índice terapéutico con el del propofol. Se efectuó un experimento de dosis escalada en rata a fin de comparar la toxicidad y la farmacodinámica de CT8 frente a propofol. Se administraron los fármacos solubilizados en DMSO a ratas (5 ratas por grupo). La actividad anestésica *in vivo* se determinó como el tiempo para recuperar el reflejo de enderezamiento. También se controló la mortalidad y se construyeron las curvas de la DL₅₀ para propofol y CT8. A fin de ajustar las diferencias en el peso molecular entre los dos compuestos, se usó una dosis en μmol/kg. Tal como se muestra en la Tabla 3, CT8 mostró el mismo perfil de toxicidad que el propofol con una DL₁₀ calculada de 29 μmol/kg en comparación con la DL₁₀ calculada de 28 μmol/kg para propofol. Se calculó la DL₅₀ de propofol y de CT8 obteniendo 45,5 μmol/kg y 62,1 μmol/kg, respectivamente. Y tal como se muestra en la Tabla 4, hubo una respuesta lineal a dosis para la actividad anestésica tanto para CT8 como para propofol. Sin embargo, CT8 mostró mayor actividad anestésica *in vivo* que el propofol. A DL₁₀, las ratas durmieron durante 1,73 h cuando se las trató con CT8 y solamente 0,35 h cuando se las trató con propofol.

10

15

Tabla 3. Curvas de mortalidad.

Dosis ($\mu\text{mol/kg}$)	Mortalidad (%)	
	CT8	Propofol
112,1894	-	100
56,09469	-	80
28,04734	-	10
5,609469	-	0
114,2368	100	-
228,4735	100	-
57,11838	40	-
28,55919	10	-
14,2796	0	-
2,855919	0	-
1,427959	0	-

Tabla 4. Curvas de respuesta a la anestesia.

Dosis ($\mu\text{mol/kg}$)	Tiempo hasta el despertar (h) [media + DE, (N)]	
	CT8	Propofol
56,09	-	0,600 + 0,000; (1)
28,05	-	0,346 + 0,149; (4)
28,05	-	0,350 \pm 0,228 (5)
5,61	-	0,000 + 0,000; (5)
57,12	3,553 + 0,166; (3)	-
28,56	1,728 \pm 0,154 (5)	-
28,10	1,543 + 0,085; (4)	-
14,28	0,748 + 0,094; (5)	-
2,86	0,000 + 0,000; (5)	-
1,43	0,000 + 0,000; (5)	-

5 Ejemplo 28 (inventivo)

Para explorar adicionalmente la aplicación clínica potencial de CT8, se comparó su FC en rata con la de propofol. Este estudio usó ratas Sprague-Dawley macho. Las ratas se asignaron a tres grupos (N=3 por grupo) para recibir un solo bolo i.v. de propofol a 5 mg/kg y o de CT8 a 10 mg/kg. Los fármacos se disolvieron en DMSO hasta 12,5 mg/ml y 25 mg/ml para propofol y CT8, respectivamente; y se administraron a 0,4 ml/kg iv. Se extrajo sangre a los 1, 3, 5, 10, 30, 60, 120, y 240 minutos después de la dosificación.

La sangre anticoagulada con EDTA se analizó para el propofol usando CG/EM, con timol como patrón interno. Se realizó el análisis en una columna capilar J & W de 30 m x 0,32 mm con una película de fenilmetil silicona 0,25 μm . El cromatógrafo de gases, modelo 6890N de Hewlett-Packard se equipó con un detector de masa selectivo 5973 que

opera en modo de impacto de electrones (70 eV) con el control de iones seleccionado. El detector controló el fragmento de 163,1 m/z para propofol/CT8 y el fragmento de 135,5 m/z para timol. Los datos se procesaron con el programa informático de control de espectrómetro de masas HP1034C. La curva patrón mostró una buena linealidad con $r^2 = 0,98$. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando el programa WinNonlin 4.0.1.

- 5 Tal como se muestra en la Tabla 5, CT8 tiene un volumen de distribución menor que el de propofol, especialmente en la fase de distribución V1, lo que sugiere que tiene dificultad para penetrar en los tejidos periféricos. El V1, V2, y Vss de CT8 fueron 375 X, 11 X, y 14 X más pequeños que los de propofol. En consecuencia, el ABC fue mayor para CT8 que para propofol (317 X mayor) y la CL fue más lenta para CT8 que para propofol (146 X más lenta). Estas propiedades FC descalificaron a CT8 como un agente anestésico; sin embargo, esto hace de CT8 un agente muy atractivo para píldoras para dormir tales como Ambien.
- 10

Tabla 5. Parámetros FC de CT8 y propofol en rata.

	ABC (h*ug/ml)	Cmax (ug/ml)	V1 (l/kg)	CL (l/h/kg)	Vss (l/kg)	V2 (l/kg)
CT8	127	283	0,04	0,08	5,3	5,2
Propofol	0,4	0,3	15,0	11,7	73,0	58,0

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en
(4-fluorofenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona,
5 (4-(trifluorometil)fenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona,
(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)-(4-nitrofenil)metanona,
(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona,
(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)-(4-yodofenil)metanona,
(4-cianofenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona,
10 (4-bromofenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona, y
(4-clorofenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica comprende nanopartículas de dicho compuesto y un vehículo anestésico farmacéuticamente aceptable.
3. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que la composición farmacéutica es administrada por administración oral, administración respiratoria nasal, administración intravenosa, infusión
15 continua, inyección de bolo, administración rectal, administración vaginal, administración sublingual, administración cutánea, o cuando la composición comprende nanopartículas de dicho compuesto, por administración intramuscular o administración transdérmica.
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en
(4-fluorofenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona,
20 (4-(trifluorometil)fenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona,
(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)-(4-nitrofenil)metanona,
(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona,
(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)-(4-yodofenil)metanona,
(4-cianofenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona,
25 (4-bromofenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona, y
(4-clorofenil)-(4-hidroxi-3,5-diisopropilfenil)metanona, para su uso en la inducción a la sedación, hipnosis, sueño o anestesia general.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 para su uso en la inducción a la sedación, hipnosis, sueño o anestesia general, en la que la composición farmacéutica comprende nanopartículas de dicho compuesto y un
30 vehículo anestésico farmacéuticamente aceptable.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 para su uso en la inducción de la sedación, hipnosis, sueño o anestesia general, en la que la composición farmacéutica es administrada mediante administración oral, administración nasal respiratoria, administración intravenosa, infusión continua, inyección en bolo, administración rectal, administración vaginal, administración sublingual, administración cutánea, o cuando la composición
35 comprende nanopartículas de dicho compuesto, mediante administración intramuscular o administración transdérmica.