

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 536**

51 Int. Cl.:

C07D 233/90 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.01.2013 PCT/US2013/021245**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2013 WO2013106717**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2013 E 13735638 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2802325**

54 Título: **Compuestos anestésicos y métodos relacionados de uso**

30 Prioridad:

13.01.2012 US 201261586450 P

11.04.2012 US 201261622627 P

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

19.06.2017

73 Titular/es:

**THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION
(50.0%)**

55 Fruit Street

Boston, MA 02114, US y

ANNOVATION BIOPHARMA, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

RAINES, DOUGLAS E.;

HUSAIN, SYED SHAUKAT y

RANDLE, JOHN C.R.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 617 536 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos anestésicos y métodos relacionados de uso.

5 CAMPO DE LA INVENCION

La divulgación se refiere a análogos de metomidato y etomidato que tienen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas mejoradas, y sus usos, por ejemplo como anestésicos.

10 ANTECEDENTES

Existe una gran necesidad de anestésicos generales más seguros para su uso en pacientes críticamente enfermos, y particularmente para pacientes con sepsis. (R)-Etomidato posee muchas propiedades que lo harían un agente anestésico ideal (por ejemplo, alta potencia anestésica, menores efectos sobre la función cardiovascular y mayor índice terapéutico que otros agentes) si no fuera un inhibidor tan potente de la función corticosuprarrenal.

El etomidato es un hipnótico intravenoso a base de imidazol que se utiliza con frecuencia para inducir anestesia en ancianos y enfermos críticos porque mantiene la estabilidad hemodinámica mejor que otros agentes anestésicos.¹⁻³ Desafortunadamente, el etomidato también produce supresión corticosuprarrenal, un efecto secundario que puede persistir durante días después de la administración de etomidato.⁴⁻⁶ Este efecto secundario potencialmente mortal ha provocado que los médicos abandonen el uso de infusiones de etomidato y ha generado preocupación con respecto a la administración de incluso una única dosis de bolo intravenoso (IV) para la inducción anestésica.⁹⁻¹¹ En un estudio anterior, los inventores desarrollaron etomidato de metoxicarbonilo (etomidato de MOC) como el miembro prototipo de una nueva clase de "ésteres de etomidato" que, similar al remifentanilo y al esmolol, contiene un resto éster metabólicamente inestable que se hidroliza rápidamente por las esterasas (**Fig. 1**).¹² Los inventores mostraron que el MOC-etomidato se hidroliza rápidamente en la sangre de rata y la fracción s9 del hígado humano y produce hipnosis y una supresión corticosuprarrenal de una duración extremadamente corta cuando al administrarse a ratas en forma de un bolo intravenoso.^{12,13}

El documento WO2009146024 desvela derivados de MOC-etomidato útiles como agentes analgésicos.

Una característica clave de los fármacos blandos es que sus estabilidades metabólicas y duraciones de acción deben estar dentro de un intervalo óptimo para ser clínicamente útiles.¹⁴ Un fármaco que se metaboliza demasiado rápidamente y actúa a corto plazo requerirá la administración de cantidades grandes inviables para mantener un efecto terapéutico y puede producir concentraciones de metabolito suficientes para producir efectos secundarios indeseables cuando se administra durante un período prolongado de tiempo. Por el contrario, un fármaco que se metaboliza demasiado lentamente y de acción prolongada tendrá propiedades farmacocinéticas que no son significativamente diferentes del fármaco "duro" metabólicamente estable del que se derivó.

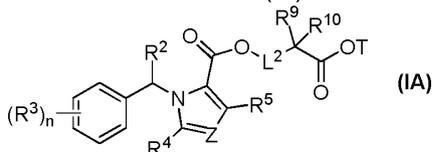
Debido a que la actividad de la esterasa varía significativamente entre las especies, es difícil predecir a partir de estudios con animales pequeños si el perfil farmacocinético de cualquier fármaco blando particular estará dentro del intervalo óptimo cuando al administrarse a los seres humanos.¹⁵

RESUMEN

La presente invención es como se expone en las reivindicaciones.

La presente invención es como se expone en las siguientes cláusulas:

1. Un compuesto que tiene una estructura de fórmula (IA):



en la que

R² es alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido;
 cada R³ es independientemente halógeno, CN, CF₃, SR², SOR², SO₂R², OR², CO₂H, CO₂R², N(R²)₂, NHR², NO₂, o R²;
 Z es N;
 R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, SR², SOR², SO₂R², OR², CO₂H, CO₂R², N(R²)₂, NHR², NO₂, o R²;

R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, ciclo C_4-C_8 opcionalmente sustituido, heterociclo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, con la condición de que al menos uno de R^9 y R^{10} no sea hidrógeno, o R^9 y R^{10} junto con el carbono, están unidos para formar un ciclo o heterociclo opcionalmente sustituido de 3-8 miembros;

L^2 es un enlace, alqueno C_1-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o alquino C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, en la que la estructura de alqueno C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , o alquino C_2-C_{10} opcionalmente comprende uno o más heteroátomos;

T es H, un alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, sustituido o sin sustituir, alqueno C_2-C_{10} lineal o ramificado, sustituido o sin sustituir, alquino C_2-C_{10} lineal o ramificado, sustituido o sin sustituir, ciclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o PEG, en la que la estructura de alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} opcionalmente comprende uno o más heteroátomos; y

n es un número entero de 0-5,

o una sal, solvato o éster del mismo.

2. El compuesto de la cláusula 1, en el que L^2 es un enlace.

3. El compuesto de la cláusula 1 o 2, en el que R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, ciclo C_4-C_6 opcionalmente sustituido o heterociclo C_4-C_6 opcionalmente sustituido; o R^9 y R^{10} junto con el carbono, están unidos para formar un ciclo de 3, 4, 5 o 6 miembros.

4. El compuesto de la cláusula 3, en el que R^9 y R^{10} junto con el carbono, están unidos para formar un ciclo de 3, 4, 5 o 6 miembros.

5. El compuesto de una cualquiera de las cláusulas 1 a 4, en el que R^4 es hidrógeno.

6. El compuesto de una cualquiera de las cláusulas 1 a 5, en el que R^5 es hidrógeno.

7. El compuesto de una cualquiera de las cláusulas 1 a 6, en el que n es 0 o 1.

8. El compuesto de una cualquiera de las cláusulas 1 a 7, en el que R^2 es alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido.

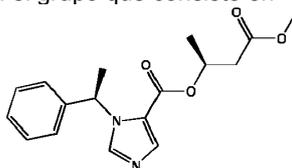
9. El compuesto de la cláusula 8, en el que R^2 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, o 2,2-dimetilbutilo.

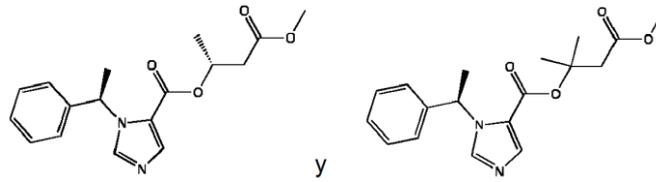
10. El compuesto de una cualquiera de las cláusulas 1 a 9, en el que el carbono al que R^2 está unido está en la configuración R.

11. El compuesto de una cualquiera de las cláusulas 1 a 10, en el que T es hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, o ciclo o heterociclo opcionalmente sustituido.

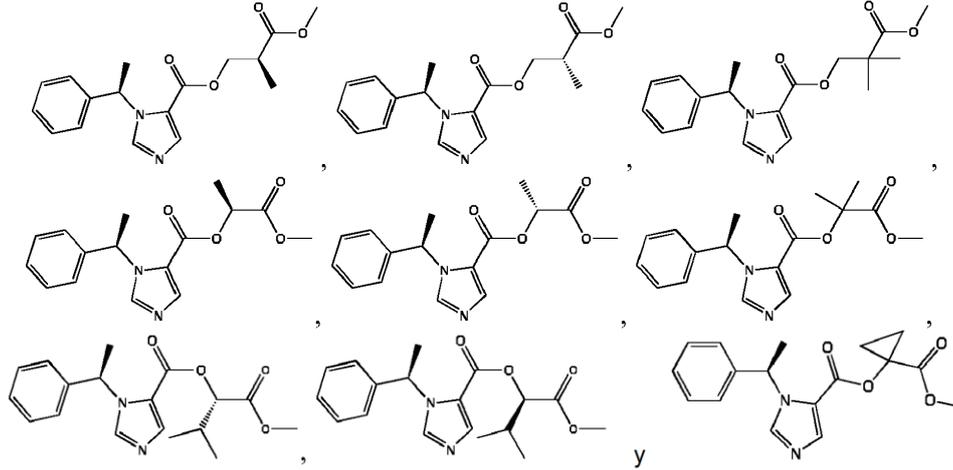
12. El compuesto de la cláusula 11, en el que T se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-hidroxi-propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, morfolinilo, y oxazolidinilo.

13. Un compuesto seleccionado del el grupo que consiste en



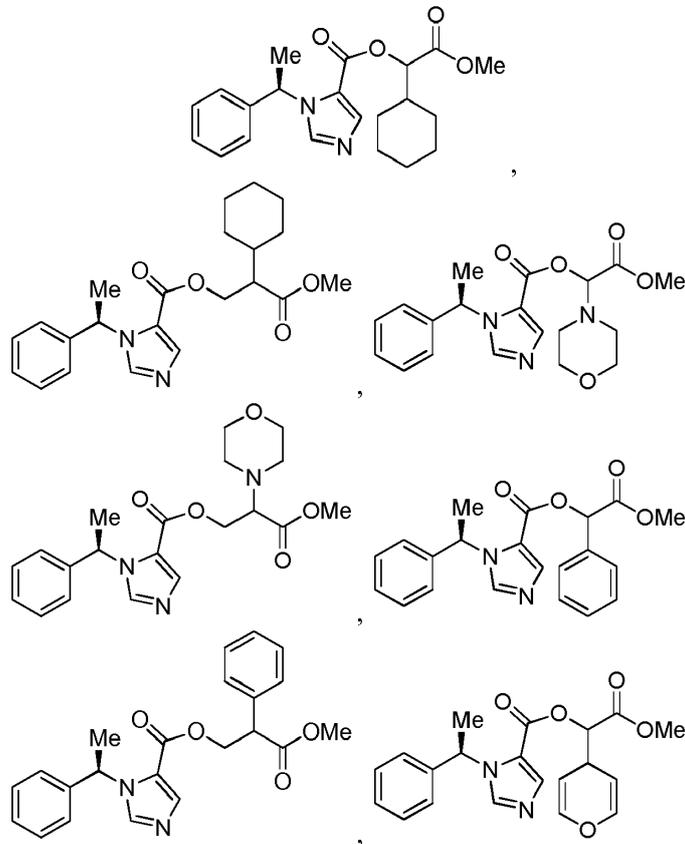


14. El compuesto de la cláusula 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:



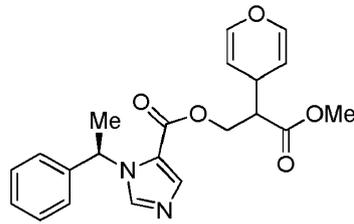
5

15. El compuesto de la cláusula 1, en el que el compuesto de fórmula (IA) se selecciona entre el grupo que consiste en

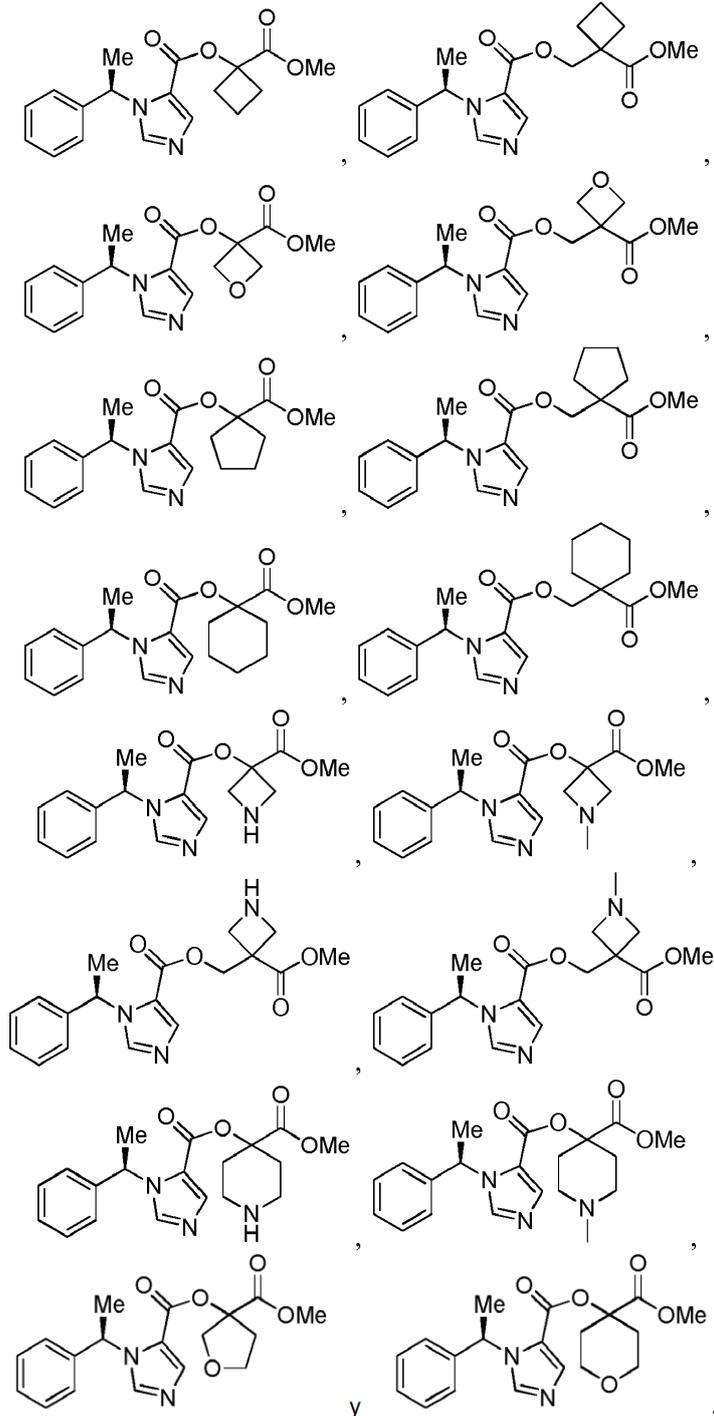


10

y



16. El compuesto de la cláusula 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

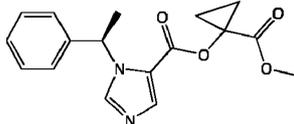


o una sal, solvato, o éster de los mismos.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-16 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 18. El compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-17 para su uso como un anestésico o sedante.

19. El compuesto de la cláusula 1 que tiene una estructura

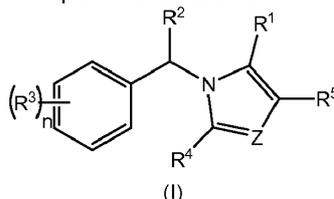


10 o una sal, solvato, o éster del mismo.

20. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la cláusula 19 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 21. El compuesto de la cláusula 18 o composición de la cláusula 20 para su uso como un anestésico o sedante.

Se proporcionan en el presente documento compuestos de acuerdo con fórmula (I):



20 en la que,

R^1 es $L^1C(O)OL^2-[C(R^7R^8)]_p-C(R^9R^{10})-C(O)OT$;

R^2 es R^1 , alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o alquinilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

25 cada R_3 es independientemente halógeno, CN, CF_3 , SR^2 , SOR^2 , SO_2R^2 , OR^2 , CO_2H , CO_2R^2 , $N(R^2)_2$, NHR^2 , NO_2 , o R^2 ;

Z es N o CR^6 ;

R^4 , R^5 , y R^6 son independientemente hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , SR^2 , SOR^2 , SO_2R^2 , OR^2 , CO_2H , CO_2R^2 , $N(R^2)_2$, NHR^2 , NO_2 , o R^2 ;

30 R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o R^7 y R^8 junto con el carbono, están unidos para formar un ciclilo o heterociclilo opcionalmente sustituido de 3-8 miembros;

35 R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, ciclilo C_4-C_8 opcionalmente sustituido, heterociclilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, o R^9 y R^{10} junto con el carbono, están unidos para formar un ciclilo o heterociclilo opcionalmente sustituido de 3-8 miembros, o R^7 y R^9 junto con los carbonos, se unen para formar un ciclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

40 L^1 y L^2 son independientemente un enlace, alquilenilo C_1-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquenilenilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o alquinilenilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

T es H, alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, ciclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o PEG, en la que la estructura de alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} pueden contener uno o más heteroátomos;

n es un número entero de 0-5; y

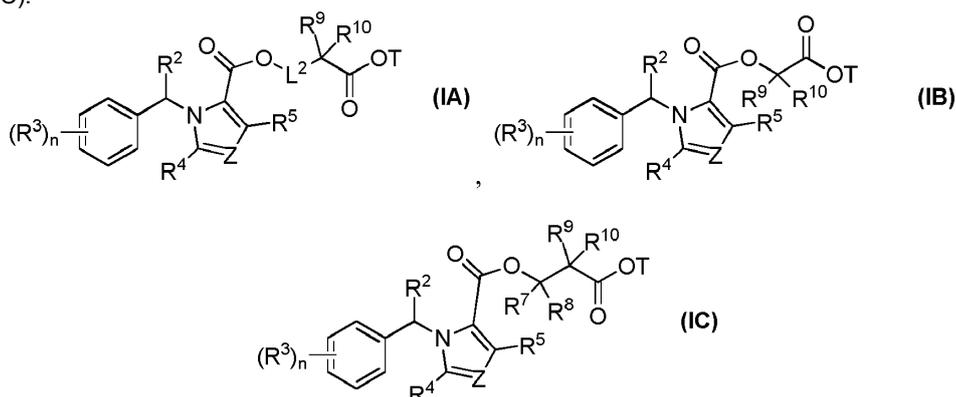
p es 0 o 1, con la condición de que al menos uno de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} no sea hidrógeno,

50 o una sal, solvato, o éster de los mismos.

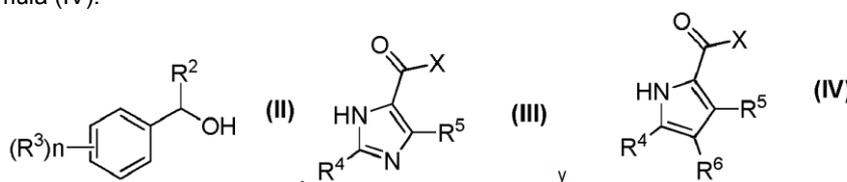
Los compuestos de fórmula (I) son análogos de etomidato que conservan las propiedades anestésicas beneficiosas

del (R)-etomidato, pero no provocan una inhibición clínicamente significativa de la función corticosuprarrenal. Sin embargo, de forma inesperada, los compuestos de fórmula (I) tienen una mejor duración de acción potenciada en comparación con los análogos y derivados de etomidato descritos en la Publicación PCT n.º WO 2011/005969 y la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2011/0053998. Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) tienen mejores propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas sobre (R)-etomidato que permiten propiedades anestésicas equivalentes o mejoradas junto con una reducción de los efectos secundarios no deseados.

En diversos casos, los compuestos desvelados en el presente documento pueden tener una estructura de fórmula (IA), (IB), o (IC):



También se desvelan en el presente documento métodos para preparar compuestos que tienen una estructura de fórmula (I) que comprenden acoplar un compuesto de fórmula (II) y (a) un compuesto de fórmula (III) o (b) un compuesto de fórmula (IV):



en las que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y n son como se definen para la fórmula (I) y X es un grupo protector de ácido carboxílico; eliminar X para formar un ácido carboxílico; acoplar el ácido carboxílico con un alcohol de la estructura $HOL^2-[C(R^7R^8)]_p-C(R^9R^{10})-C(O)OT$, en la que L^2 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , T y p son como se definen para la fórmula (I).

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento una composición anestésica farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se desvelan adicionalmente en el presente documento métodos para proporcionar anestesia o sedación a un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto como se desvela en el presente documento. También se desvelan usos de compuestos desvelados en el presente documento como un anestésico o sedante.

Aún en otro aspecto más, se proporciona en el presente documento el uso de los compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento como una formulación para, o en la fabricación de una formulación para proporcionar anestesia o sedación en un sujeto que lo necesita.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- La Fig. 1 muestra estructuras de diversos compuestos.
 La Fig. 2 muestra una aproximación a la síntesis de de compuestos de fórmula (I).
 La Fig. 3 muestra el sistema de nomenclatura para los compuestos de fórmula (I).
 La Fig. 4 muestra la duración de la anestesia en función de la cantidad de análogo de etomidato administrado.
 La Fig. 5 muestra el % de fármaco remanente en el tiempo después de la incubación en sangre de rata.
 La Fig. 6 muestra la duración de la anestesia en función de la cantidad de análogo de etomidato administrado en un ratón.

La **Fig. 7** muestra la duración de la anestesia en función de la cantidad de análogo de etomidato administrado en una rata.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5

Como se ha mencionado anteriormente, debido a que la actividad de esterasa varía significativamente entre especies, es difícil predecir a partir de estudios con animales pequeños si el perfil farmacocinético del cualquier fármaco blando particular estará dentro del intervalo óptimo al administrarse a seres humanos. Los estudios preclínicos tempranos suelen utilizar roedores, que se supone que metabolizan los fármacos que contienen éster mucho más rápido que los seres humanos y otros animales grandes.¹⁶⁻¹⁸ Sin embargo, esa generalidad no es sin excepción y los estudios preliminares en perros y monos indicaron que la duración de acción del etomidato de metoxicarbonilo en animales grandes es similar a la de las ratas (1-2 min). Esto indica que etomidato de metoxicarbonilo puede ser de acción demasiado corta para su uso clínico generalizado.

10

15 Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de desarrollar análogos de (R)-etomidato que conserven sus muchas propiedades beneficiosas (por ejemplo, inicio rápido de acción, poco efecto sobre la presión arterial, alto índice terapéutico), pero que no causen una inhibición potencialmente peligrosa de la función corticosuprarrenal y tengan una duración aceptable de la acción. Tales análogos permitirán administrar la anestesia de forma más segura a pacientes que están gravemente enfermos.

20

Esta divulgación se refiere a análogos más seguros del etomidato que retienen sus características beneficiosas (por ejemplo, potente anestésico, comienzo rápido de la anestesia, poco efecto sobre la presión arterial), pero cuyo impacto sobre la síntesis de esteroides corticosuprarrenales se reduce sustancialmente. Ciertos aspectos de la presente divulgación incluyen análogos de etomidato que se metabolizan tan rápidamente que la inhibición de 11 β -hidroxilasa termina poco después de suspender la administración del anestésico. Por ejemplo, la inhibición de la 11 β -hidroxilasa puede terminar en aproximadamente 2 horas, 1,5 horas, 1 hora, 45 minutos, 30 minutos, 20 minutos, 15 minutos, 10 minutos o 5 minutos después de suspender la administración del anestésico. Los análogos desvelados de etomidato se unen con menor afinidad a la 11 β -hidroxilasa. Por ejemplo, los análogos desvelados pueden unirse a la 11 β -hidroxilasa con una afinidad que es de aproximadamente el 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o menos que la afinidad de unión de etomidato a 11 β -hidroxilasa.

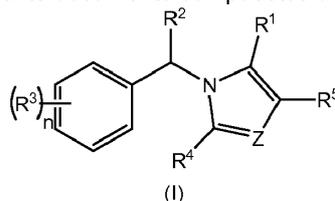
30

Los compuestos descritos en el presente documento pueden entenderse como análogos de etomidato (enantiómero R o S) aumentado con uno o más restos de éster metabólicamente inestables adicionales unidos a diversas posiciones de la molécula central directamente o a través de diversos grupos enlazadores. Distal a los restos éster, puede haber un grupo de "cola" (por ejemplo, -CH₃). Los grupos éster metabólicamente inestables pueden comprender uno o dos sustituyentes alquilo, alquenilo o alquinilo en el carbono α o el carbono β del grupo de éster carbonilo. Sin desear quedar ligado a una teoría, se cree que la presencia de tal sustituyente reduce la velocidad de hidrólisis del éster, aumentando de este modo la duración de la acción del compuesto. Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden entender como análogos de etomidato (enantiómero R o S) en los que el nitrógeno básico en el anillo de imidazol se ha reemplazado por un grupo CH. Sin desear quedar ligado a la teoría, se cree que el reemplazo del nitrógeno básico con el grupo CH reduce la afinidad de unión de estos compuestos para 11 β -hidroxilasa. Estos compuestos pueden aumentarse adicionalmente con uno o más restos de éster metabólicamente inestables adicionales unidos a diversas posiciones de la molécula central directamente o a través de diversos grupos enlazadores. Distal a los restos éster, puede haber un grupo de "cola" (por ejemplo, -CH₃). Los grupos de éster metabólicamente inestable pueden comprender uno o dos sustituyentes alquilo, alquenilo o alquinilo en el carbono α o el carbono β del grupo de éster carbonilo. A continuación se analizan los diversos aspectos de la presente divulgación de estos compuestos.

40

45

50 En un aspecto, se proporcionan en el presente documento compuestos de acuerdo con fórmula (I):



en la que,

55 R¹ es L¹C(O)OL²-[C(R⁷R⁸)]_p-C(R⁹R¹⁰)-C(O)OT;
 R² es R¹, alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₀ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o alquinilo C₂-C₁₀ lineal o ramificado opcionalmente sustituido;
 cada R₃ es independientemente halógeno, CN, CF₃, SR², SOR², SO₂R², OR², CO₂H, CO₂R², N(R²)₂, NHR²,

NO₂, o R²;

Z es N o C_R⁶;

R⁴, R⁵, y R⁶ son independientemente hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, SR², SOR², SO₂R², OR², CO₂H, CO₂R², N(R²)₂, NHR², NO₂, o R²;

5 R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₀ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₀ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o R⁷ y R⁸ junto con el carbono, están unidos para formar un ciclo o heterociclo opcionalmente sustituido de 3-8 miembros;

10 R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₀ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₀ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, ciclo C₄-C₈ opcionalmente sustituido, heterociclo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o R⁹ y R¹⁰ junto con el carbono, están unidos para formar un ciclo o heterociclo opcionalmente sustituido de 3-8 miembros, o

15 R⁷ y R⁹ junto con los carbonos, se unen para formar un ciclo opcionalmente sustituido de 3-8 miembros, heterociclo, arilo o heteroarilo;

L¹ y L² son independientemente un enlace, alqueno C₁-C₁₀ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₀ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o alqueno C₂-C₁₀ lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

20 T es H, alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₀ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₀ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, ciclo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o PEG, en la que la estructura de alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, o alquino C₂-C₁₀ puede contener uno o más heteroátomos;

n es un número entero de 0-5; y

25 p es 0 o 1, con la condición de que al menos uno de R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ no sea hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (I) incluyen sales, solvatos, ésteres, mezclas estereoisoméricas, y enantiómeros farmacéuticamente aceptables del mismos.

30 A continuación se describen características opcionales adicionales de tales compuestos, y se contemplan como caracterizadoras adicionalmente de los compuestos de fórmula (I) individualmente y/o juntos entre sí, sin límite.

En algunos aspectos de la presente divulgación, p es 0 o 1.

35 En diversos aspectos de la presente divulgación, la estructura de alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, o alquino C₂-C₁₀ puede comprender uno o más heteroátomos, tales como O, N o S.

40 En diversos casos, R² es un alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido. En algunos aspectos de la presente divulgación, R² se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, y 2,2-dimetilbutilo. En algunos aspectos de la presente divulgación, R² es metilo o etilo. En algunos aspectos de la presente divulgación R² puede ser un éster de R¹, tal como CH₂CH₂C(O)OCH₃.

45 Un experto reconoce que el átomo de carbono al que está unido el sustituyente R² es un centro quiral. Por lo tanto, el compuesto puede estar en forma de un enantiómero puro. En algunos aspectos de la presente divulgación, el carbono al que está unido el sustituyente R² está en la configuración R. En otros aspectos de la presente divulgación, el carbono al que está unido el sustituyente R² está en la configuración S.

50 La variable n es un número entero de 0 a 5. En algunos aspectos de la presente divulgación, n varía de 0-3. En algunos aspectos específicos de la presente divulgación, n es 0 o 1. En algunos aspectos más específicos de la presente divulgación, n es 0. Por consiguiente, cuando está presente, cada uno de R³ es independientemente halógeno, halógeno, CN, CF₃, SR², SOR², SO₂R², OR², CO₂H, CO₂R², N(R²)₂, NHR², NO₂, o R². En algunos casos, el sustituyente R³ puede ser halógeno o un grupo aceptor de electrones. En algunos aspectos de la presente divulgación, R³ es flúor o cloro.

55 En algunos casos, R⁴ es hidrógeno, halógeno, CN o CF₃. En algunos aspectos de la presente divulgación, R⁴ es Br o CN.

En algunos aspectos de la presente divulgación, R⁵ es hidrógeno.

60 En diversos casos, Z es N. En casos alternativos, Z es C_R⁶. En algunos casos, R⁶ es hidrógeno, halógeno, CN o CF₃. En algunos casos, R⁶ es hidrógeno. En algunos aspectos de la presente divulgación, R⁶ es Br o CN.

En algunos casos, al menos uno de R^4 y R^6 es Br o CN.

En diversos casos, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, ciclilo C_4-C_6 opcionalmente sustituido o heterociclilo C_4-C_6 opcionalmente sustituido; o R^7 y R^8 junto con el carbono, están unidos para formar un ciclilo de 3, 4, 5 o 6 miembros.

En diversos casos, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido.

10

En algunos aspectos de la presente divulgación, al menos uno de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} es un alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o alquinilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido. La estructura alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , o alquinilo C_2-C_{10} puede comprender uno o más heteroátomos, tales como O, N o S.

15

En algunos aspectos de la presente divulgación, al menos uno de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} es un ciclilo o heterociclilo opcionalmente sustituido de 3-8 miembros. Algunos ejemplos específicos del ciclilo o heterociclilo de 3-8 miembros incluyen fenilo, piridilo, tiofeno, furanilo, pirazolilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo y piperdinilo.

20 En diversos casos, R^7 y R^8 , R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, con la condición de que al menos uno de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} no sea un hidrógeno, es decir, al menos uno de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} sea un alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o alquinilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido. La estructura alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , o alquinilo C_2-C_{10} puede comprender uno o más heteroátomos, tal como O, N o S.

25

En algunos aspectos de la presente divulgación, R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} se seleccionan entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, y 2,2-dimetilbutilo.

30

R^9 y R^{10} pueden ser diferentes o pueden ser ambos iguales. En algunos aspectos de la presente divulgación, uno de R^9 y R^{10} es hidrógeno y el otro es un alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En algunos aspectos de la presente divulgación, uno de R^9 y R^{10} es metilo, etilo, propilo, o isopropilo. En algunos aspectos de la presente divulgación, R^9 y R^{10} son ambos metilo. En algunos aspectos de la presente divulgación, R^9 y R^{10} junto con el carbono, están unidos para formar un anillo de 3 miembros.

35

Un experto en la técnica reconocerá que cuando R^9 y R^{10} son diferentes, el carbono al que están unidos puede estar en la configuración R o S. Por consiguiente, en algunos aspectos de la presente divulgación, el carbono al que R^9 y R^{10} están unidos está en la configuración R. En algunos otros aspectos de la presente divulgación, el carbono al que R^9 y R^{10} están unidos está en la configuración S.

40

Cuando está presente, R^7 y R^8 pueden ser diferentes o pueden ser iguales. En algunos aspectos de la presente divulgación, uno de R^7 y R^8 es hidrógeno y el otro es un alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En algunos aspectos de la presente divulgación, uno de R^7 y R^8 es metilo, etilo, propilo, o isopropilo. En algunos aspectos de la presente divulgación, R^7 y R^8 son ambos metilo. En algunos aspectos de la presente divulgación, R^7 y R^8 junto con el carbono, están unidos para formar un anillo de 3 miembros.

45

Similar a R^9 y R^{10} , cuando R^7 y R^8 son diferentes, el carbono al que están unidos puede estar en la configuración R o S. Por consiguiente, en algunos aspectos de la presente divulgación, el carbono al que R^7 y R^8 están unidos está en la configuración R. En algunos otros aspectos de la presente divulgación, el carbono al que R^7 y R^8 están unidos está en la configuración S.

50

En algunos casos, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , o alquinilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido. En diversos casos, R^7 y R^8 tomados juntos forman un carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido.

55

En diversos casos, L^1 es un enlace, alquilenilo C_1-C_{10} , alquenilenilo C_2-C_{10} , o alquinilenilo C_2-C_{10} lineales o ramificados opcionalmente sustituidos; en el que la estructura de alquilenilo C_1-C_{10} , alquenilenilo C_2-C_{10} , o alquinilenilo C_2-C_{10} comprende opcionalmente uno o más heteroátomos. En diversos casos, L^2 es un enlace, alquilenilo C_1-C_{10} , alquenilenilo C_2-C_{10} , o alquinilenilo C_2-C_{10} lineales o ramificados opcionalmente sustituidos; en el que la estructura de alquilenilo C_1-C_{10} , alquenilenilo C_2-C_{10} , o alquinilenilo C_2-C_{10} comprende opcionalmente uno o más heteroátomos.

60

Preferiblemente, cada uno de L^1 y L^2 es independientemente un enlace o un grupo alquileo C_1-C_4 lineal. En algunos aspectos de la presente divulgación, L^1 es un enlace o CH_2CH_2 . En algunos aspectos de la presente divulgación, L^2 es CH_2CH_2 , $CH_2(CH_2)_4CH_2$, o $CH_2CH_2O(CH_2)_3$. En algunos aspectos de la presente divulgación, L^2 es un enlace. En algunos aspectos de la presente divulgación, tanto L^1 como L^2 es un enlace.

5

La cola T puede ser hidrógeno o un alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alqueniilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{10} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, cicliilo opcionalmente sustituido, heterocicliilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o PEG. La estructura de alquilo C_1-C_{10} , alqueniilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} puede contener uno o más heteroátomos, tal como O, N o S. En algunos casos, T es un grupo alquilo C_1-C_4 . En algunos aspectos de la presente divulgación, T es un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, o 2-hidroxipropilo opcionalmente sustituido. La cola T también puede ser un grupo donador de electrones. En algunos aspectos de la presente divulgación, T es hidrógeno, metilo, nitrofenol o 2-hidroxipropilo.

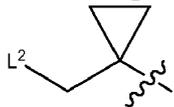
10

En diversos casos, T es alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, y T contemplado específicamente T incluye metilo y etilo. En diversos casos, T es cicliilo o heterocicliilo opcionalmente sustituido, y T contemplado específicamente incluye ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, morfolinilo, y oxazolidinilo.

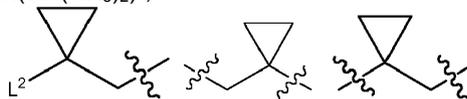
20 En diversos casos, L^1 es un alquileo C_1-C_{10} , alqueniilo C_2-C_{10} , o alquinilo C_2-C_{10} lineales o ramificados opcionalmente sustituidos; en los que la estructura de alquileo C_1-C_{10} , alqueniilo C_2-C_{10} , o alquinilo C_2-C_{10} comprende opcionalmente uno o más heteroátomos. En diversos casos, L^2 es un alquileo C_1-C_{10} , alqueniilo C_2-C_{10} , o alquinilo C_2-C_{10} lineales o ramificados opcionalmente sustituidos; en el que la estructura de alquileo C_1-C_{10} , alqueniilo C_2-C_{10} , o alquinilo C_2-C_{10} comprende opcionalmente uno o más heteroátomos.

25

En algunos aspectos de la presente divulgación, R^1 es $-L^2-CH_2CH(CH_3)-$, $-L^2-CH_2C(CH_3)_2-$, $-L^2-CH_2CH(CH(CH_3)_2)-$,



$-L^2-CH(CH_3)CH_2-$, $-L^2-C(CH_3)_2CH_2-$, $-L^2-CH(CH(CH_3)_2)CH_2-$, $-L^2-CH(CH_3)-$, $-L^2-C(CH_3)_2-$, $-L^2-CH(CH(CH_3)_2)-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH(CH(CH_3)_2)-$,



30

$-CH(CH_3)CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH(CH(CH_3)_2)CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, o $-CH(CH(CH_3)_2)-$.

Los compuestos de fórmula (I) pueden incluir sales farmacéuticamente aceptables, mezclas estereoisoméricas, y enantiómeros de los mismos. Los compuestos pueden incluir también sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Las sales fisiológicamente aceptables preferidas son sales de adición de ácidos conocidas por los expertos en la técnica. Las sales de adición de ácidos fisiológicamente aceptables comunes incluyen, pero sin limitación, sales de ácido clorhídrico, sales oxalato, y sales tartrato.

35

En algunos aspectos de la presente divulgación, R^1 y R^2 son un enlace, y p es 0.

40

En algunos otros aspectos de la presente divulgación, R^1 y R^2 son un enlace, y p es 1.

Cuando p es 0, ninguno o uno de R^9 y R^{10} puede ser hidrógeno. Por ejemplo, cuando p es 0, uno de R^9 y R^{10} es hidrógeno y el otro puede ser metilo o isopropilo. En otro ejemplo, cuando p es 0, tanto R^9 como R^{10} son metilo. En otro ejemplo más, cuando p es 0, R^9 y R^{10} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de tres miembros, tal como ciclopropilo.

45

Cuando p es 1, ninguno, uno, dos o tres de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser hidrógeno. Cuando únicamente dos de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son hidrógeno, los dos hidrógenos pueden estar unidos al mismo carbono, es decir, tanto R^7 como R^8 son hidrógeno o cada uno de R^9 y R^{10} es hidrógeno. Sin limitaciones, todas las combinaciones de ubicaciones de hidrógeno para R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} se consideran en el presente documento. Por ejemplo, ambos R^7 y R^8 son hidrógeno y uno no es o ninguno de R^9 y R^{10} es hidrógeno o ambos R^9 y R^{10} son hidrógeno y uno no es o ninguno R^7 y R^8 es hidrógeno. Por consiguiente, en algunos aspectos de la presente divulgación, R^7 , R^8 , y uno de R^9 y R^{10} son todos hidrógeno. En algunos otros aspectos de la presente divulgación, R^9 , R^{10} , y uno de R^7 y R^8 son todos hidrógeno.

55

En algunos aspectos de la presente divulgación, cuando p es 1, R^7 y R^8 son los dos hidrógeno y uno de R^9 y R^{10} es metilo o isopropilo y el otro es hidrógeno. En algunos otros aspectos de la presente divulgación, cuando p es 1, R^7

y R⁸ son los dos hidrógeno y R⁹ y R¹⁰ son iguales o junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de tres miembros. Por ejemplo, R⁷ y R⁸ son los dos hidrógeno y R⁹ y R¹⁰ son ambos metilo.

En algunos otros aspectos de la presente divulgación, cuando p es 1, R⁹ y R¹⁰ son los dos hidrógeno y uno de R⁷ y R⁸ es metilo o isopropilo y el otro es hidrógeno. Aún en alguno otro aspecto más de la presente divulgación, cuando p 1 es 1, R⁹ y R¹⁰ son los dos hidrógeno y R⁷ y R⁸ son iguales o junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de tres miembros. Por ejemplo, R⁹ y R¹⁰ son los dos hidrógeno y R⁷ y R⁸ son ambos metilo.

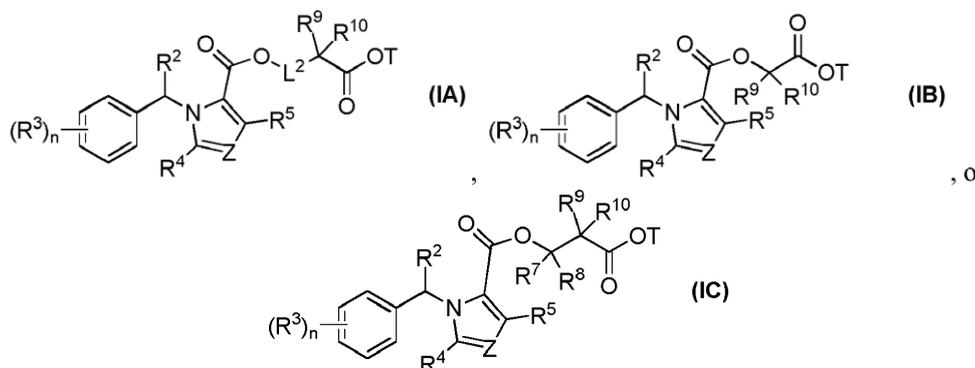
Cuando está presente, R⁶ puede se igual o diferente de R⁴ o R⁵. Por ejemplo, R⁴, R⁵, y R⁶ y todos pueden ser hidrógeno; únicamente dos de R⁴, R⁵, y R⁶ pueden ser hidrógeno; únicamente uno de R⁴, R⁵, y R⁶ puede ser hidrógeno; o ninguno de R⁴, R⁵, y R⁶ puede ser hidrógeno. Por ejemplo, R⁴ y R⁶ pueden ser ambos hidrógeno. En otro ejemplo, uno de R⁴ y R⁶ puede ser un halógeno o CN y el otro puede ser hidrógeno. Por consiguiente, en algunos aspectos de la presente divulgación, R⁶ es H y R⁴ es Br o CN. En algunos otros aspectos de la presente divulgación, R⁴ es H y R⁶ es Br o CN.

De forma análoga, cuando R⁶ está ausente, es decir, Z es N, R⁴ y R⁵ pueden ser iguales o diferentes. En un aspecto de la presente divulgación, Z es N y R⁴ y R⁵ son hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (I) tienen preferiblemente la misma estereoquímica que (R)-etomidato. R², R³, L¹, L², y T pueden ser cadenas hidrocarburo ramificadas, sin embargo, no en la medida en que el impedimento estérico o la configuración interfiera con la actividad deseada.

En ciertos aspectos de la presente divulgación, el compuesto incluye dos o más grupos éster. Los grupos que contienen éster adecuados (por ejemplo, enlazador-éster-cola o éster-cola) pueden añadirse al carbono puente o en diversas posiciones del anillo fenilo o la molécula central.

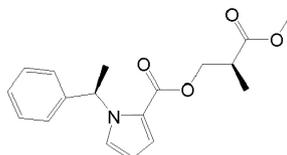
En diversos casos, el compuesto desvelado en el presente documento tiene una estructura de fórmula (IA), (IB), o (IC):



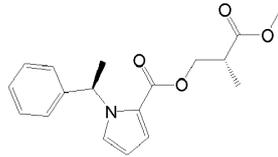
En algunos aspectos de la presente divulgación, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en etomidato de α-R-metil-MOC, etomidato de α-S-metil-MOC, etomidato de α-dimetil-MOC, etomidato de β-R-metil-MOC, etomidato de β-S-metil-MOC, etomidato de β-dimetil-MOC, metomidato de R-metil-MOC, metomidato de S-metil-MOC, metomidato de dimetil-MOC, metomidato de S-isopropil-MOC, metomidato de R-isopropil-MOC, metomidato de ciclopropil-MOC, y sales farmacéuticamente aceptables, mezclas estereoisoméricas, y enantiómeros de los mismos. Las estructuras de los análogos de etomidato anteriores se muestran en la Tabla 1 en la sección de Ejemplos que se indica más adelante.

El carboetomidato es un análogo de etomidato en el que el nitrógeno básico en el anillo de imidazol se reemplaza por un grupo CH. De forma análoga, el carbometomidato es un análogo de metomidato en el que el nitrógeno básico en el anillo de imidazol se reemplaza por un grupo CH. Por consiguiente, en algunos aspectos de la presente divulgación, un compuesto de fórmula (I) es un análogo de carboetomidato.

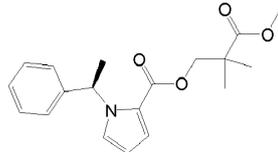
En algunos aspectos de la presente divulgación, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en



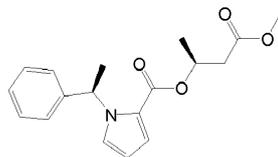
(carboetomidato de α -R-metil-MOC),



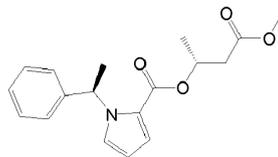
(carboetomidato de α -S-metil-MOC),



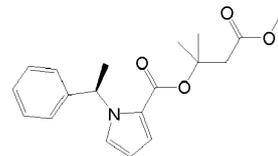
5 (carboetomidato de α -dimetil-MOC),



(carboetomidato de β -R-metil-MOC),

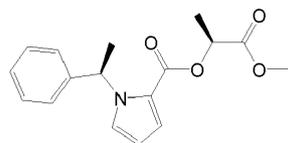


(carboetomidato de β -S-metil-MOC),

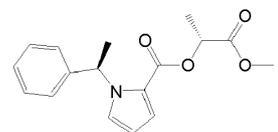


10

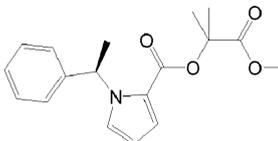
(carboetomidato de β -dimetil-MOC),



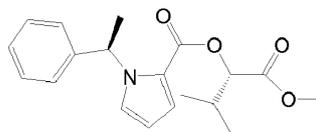
(R-
carbometomidato de metil-MOC),



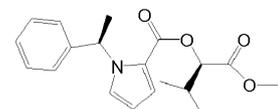
15 (carbometomidato de S-metil-MOC),



(carbometomidato de dimetil-MOC),

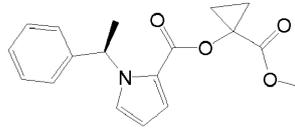


(carbometomidato de S-isopropil-MOC),



20

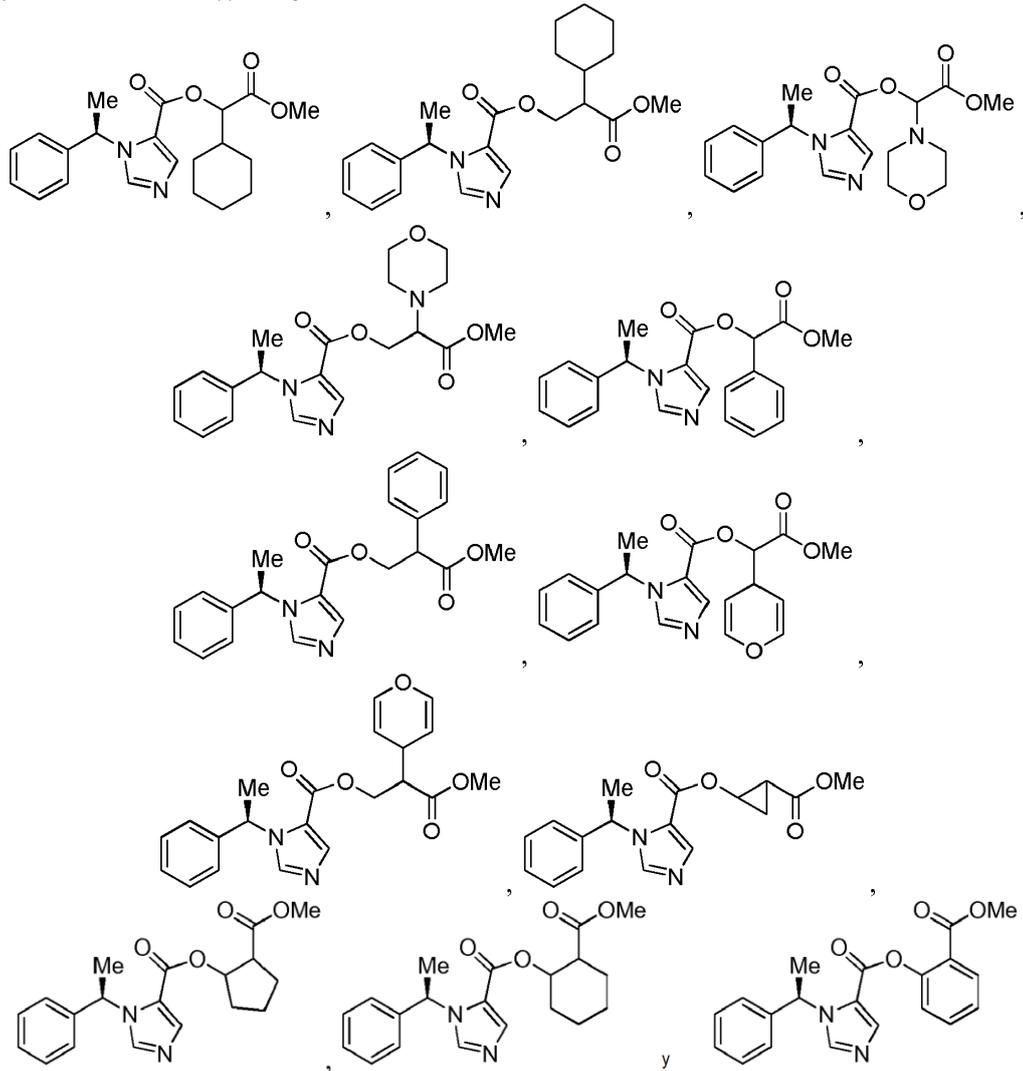
(carbometomidato de R-isopropil-MOC),



(carbometimidato de ciclopropil-MOC), y sales farmacéuticamente aceptables, mezclas estereoisoméricas, y enantiómeros de los mismos.

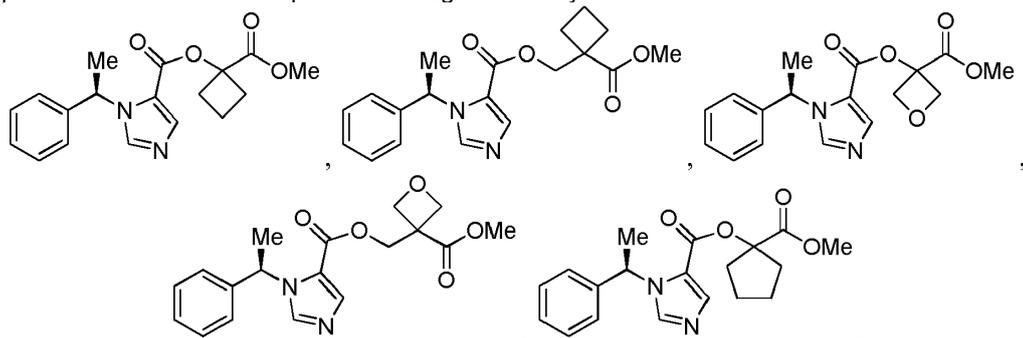
5

Otros compuestos de fórmula (I) incluyen:

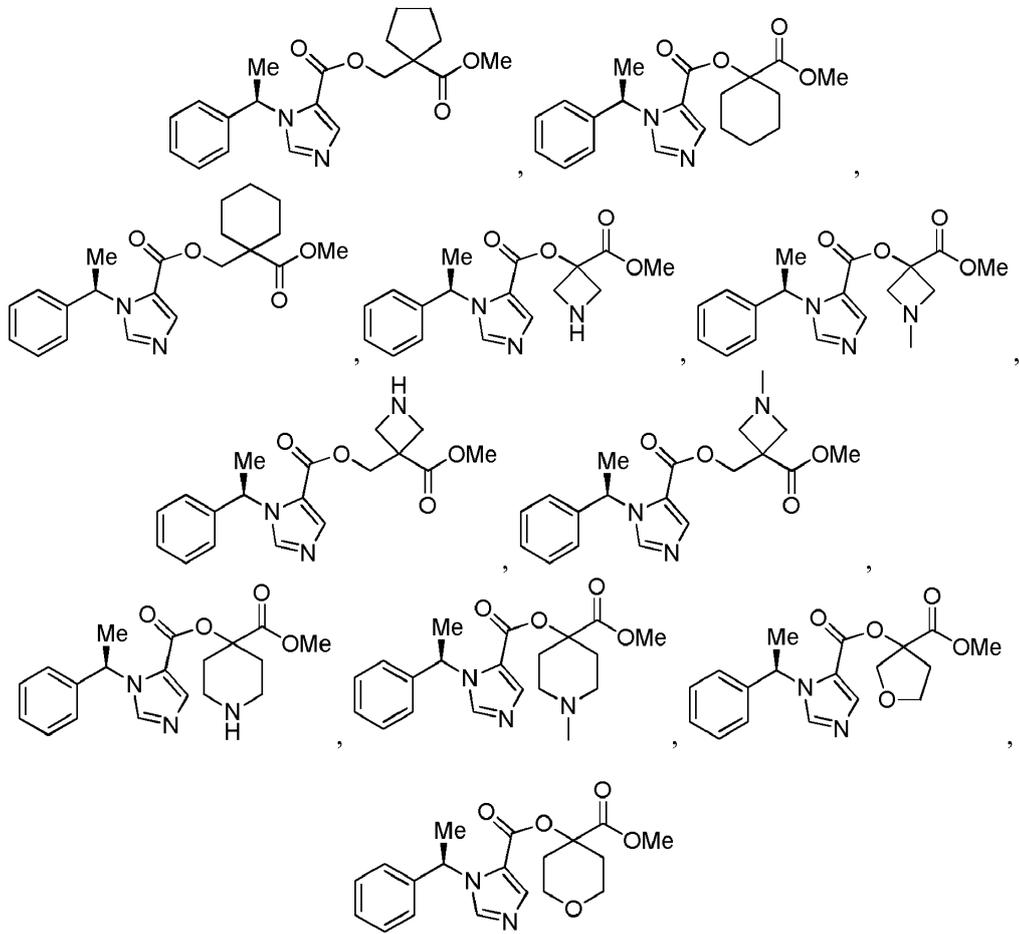


10

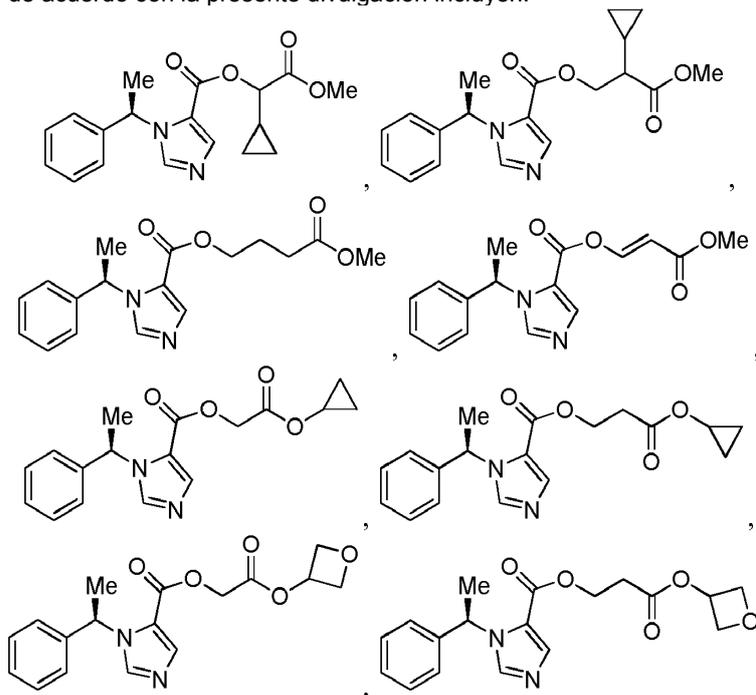
Otros compuestos de acuerdo con la presente divulgación incluyen:

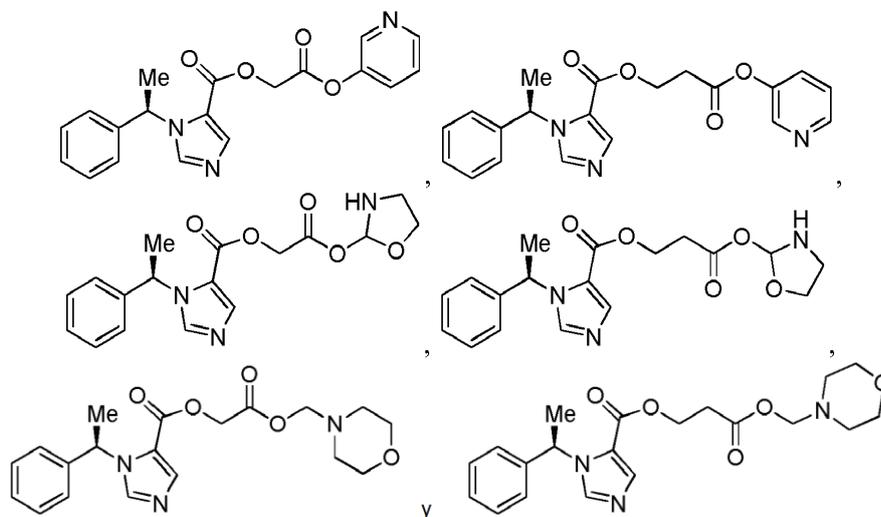


15



Aún otros compuestos de acuerdo con la presente divulgación incluyen:





5 Se prefieren también los análogos de eteridato con restos de éster en carboetomidato (etomidato con el nitrógeno básico en el anillo de imidazol reemplazado por CR⁶) que están estéricamente sin impedimento y/o aislados electrónicamente de los sistemas de electrones pi en los anillos de imidazol y fenilo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser análogos de etomidato que conservan las propiedades anestésicas
 10 beneficiosas del (R)-etomidato, pero no causan una inhibición clínicamente significativa de la función corticosuprarrenal. En algunos aspectos de la presente divulgación, los análogos desvelados inhiben la función corticosuprarrenal menos del 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, o 10 % con respecto a la inhibición de la función corticosuprarrenal por una cantidad similar de etomidato o un análogo o derivado de etomidato descrito en la Publicación PCT n.º WO
 15 2011/005969 y la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2011/0053998. En otro aspecto de la presente divulgación, los análogos desvelados inhiben la función corticosuprarrenal en una cantidad que es de aproximadamente el 10 % al 90 %, del 15 % al 85 %, del 20 % al 80 %, del 25 % al 75 %, del 30 % al 70 %, del 35 % al 65 %, del 40 % al 60 %, del 45 % al 55 % con respecto a la inhibición de la función corticosuprarrenal en una cantidad similar de etomidato o un análogo o derivado de etomidato descrito en la Publicación PCT n.º WO
 20 2011/005969 y la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2011/0053998.

Además, de forma inesperada, los compuestos de fórmula (I) pueden tener una mejor duración de acción potenciada en comparación con los análogos y derivados de etomidato descritos en la Publicación PCT n.º WO 2011/005969 y la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2011/0053998. Por ejemplo, los análogos desvelados
 25 pueden ser los análogos de etomidato mostrados en la Publicación PCT n.º WO 2011/005969 y la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2011/0053998 que tienen restos de éster que se cree que son altamente susceptibles a la hidrólisis por esterazas. Véase la Patente de Estados Unidos n.º 3.354.173; la Patente de Estados Unidos n.º 5.466.700; la Patente de Estados Unidos n.º 5.019.583; y la Publicación de Patente de Estados Unidos n.º US 2003/0055023. Por consiguiente, actúan como otros fármacos de actuación ultra-corta como el remifentanilo
 30 y el esmolol, y tienen una duración de acción muy corta.

La expresión "duración de la acción" se refiere en el presente documento a la duración del tiempo que un anestésico muestra un efecto farmacológico deseado después de la administración. Esto se determina por la cantidad de tiempo que la concentración de fármaco está en o por encima de la concentración eficaz mínima. La duración del
 35 fármaco en el cuerpo no es equivalente a la duración del efecto. Un fármaco puede estar en el cuerpo durante un período de tiempo que es mucho más largo que la duración de la acción, si la concentración permanece por debajo de la concentración eficaz mínima. De hecho, algunos fármacos que se absorben lentamente nunca pueden ejercer un efecto farmacológico, aunque estén en el cuerpo durante un período prolongado de tiempo. Esto ocurre cuando el fármaco se absorbe tan lentamente que nunca alcanza concentraciones que cumplan o excedan la concentración
 40 eficaz mínima.

Por "duración de acción mejorada" se entiende la duración de la acción que dura un periodo de tiempo más largo con relación a un control o referencia. Por ejemplo, los análogos desvelados pueden tener una duración de acción que es de 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 25 minutos, 30 minutos, 35 minutos, 40 minutos,
 45 45 minutos, 50 minutos, 55 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas o más que un control o referencia. Un control o referencia puede ser la duración de acción de los análogos y derivados de etomidato o etomidato descritos en la Publicación PCT n.º WO 2011/005969 y la Publicación de Solicitud de Patente de Estados

Unidos n.º 2011/0053998. En otro ejemplo, los análogos desvelados pueden tener una duración de acción que dura durante un periodo de 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 25 minutos, 30 minutos, 35 minutos, 40 minutos, 45 minutos, 50 minutos, 55 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas o más.

5

Por "corta duración de acción" se entiende la duración de la acción que dura un periodo de tiempo más corto. Por ejemplo, los análogos desvelados pueden tener una duración de acción de 10 segundos, 15 segundos, 20 segundos, 35 segundos, 30 segundos, 35 segundos, 40 segundos, 45 segundos, 50 segundos, 55 segundos, 1 minuto, 2 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 25 minutos, 30 minutos, 35 minutos,

10 30 minutos, 45 minutos, 40 minutos, 55 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas o menos.

Además, los efectos sedantes/anestésicos de los compuestos descritos en el presente documento pueden desaparecer rápidamente. El término "desaparecer" en relación con el efecto sedante/anestésico significa que el compuesto administrado ya no presenta un efecto farmacológico sobre el sujeto. Por ejemplo, los compuestos desvelados muestran poco o ningún efecto farmacológico después de 30 segundos, 1 minuto, 2 minutos, 3 minutos, 4 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 25 minutos, 30 minutos, 35 minutos, 40 minutos, 45 minutos, 50 minutos, 55 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 12 horas o 24 horas después de suspender la administración del anestésico.

20 Por consiguiente, un sujeto puede infundirse continuamente para mantener al sujeto sedado durante un procedimiento médico, por ejemplo, una cirugía. Sin embargo, el sujeto puede despertar rápidamente una vez que se detiene la infusión. Por ejemplo, el sujeto puede despertar en aproximadamente 2 horas, 1,5 horas, 1 hora, 45 minutos, 30 minutos, 20 minutos, 15 minutos, 10 minutos, o 5 minutos después de suspender la administración del anestésico.

25

Los sustituyentes R^2 , T, L^1 , y L^2 pueden estar cada uno independientemente sustituido con uno o más grupos donantes de electrones. En aspectos de la presente divulgación, el grupo donante de electrones puede ser un alquilo o 1-alqueno. Pueden utilizarse también otros grupos donantes de electrones tales como hidroxilo, amino, NHC(O)R, OC(O)R y arilos y heteroarilos. La presencia de grupos donantes de electrones sirve para disminuir la carga positiva parcial sobre el átomo de éster carbonilo, disminuyendo así la susceptibilidad al ataque nucleófilo por estererasas y reduciendo la velocidad de hidrólisis por estererasas. Los inventores han descubierto que los análogos de etomidato con ésteres rápidamente hidrolizados tienen una corta duración de acción. Sin embargo, disminuyendo la velocidad de hidrólisis del éster, se puede aumentar la duración de la acción.

35 Un compuesto de acuerdo con la descripción del presente documento puede caracterizarse por una actividad anestésica y una actividad aumentada del receptor GABA_A. El receptor GABA_A es un receptor ionotrópico y un canal iónico regulado por ligando. Su ligando endógeno es ácido γ -aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central. Tras la activación, el receptor GABA_A conduce selectivamente Cl⁻ a través de su poro, dando como resultado una hiperpolarización de la neurona. Esto causa un efecto inhibitorio sobre la neurotransmisión disminuyendo la probabilidad de que se produzca un potencial de acción exitoso. En algunos aspectos de la presente divulgación, los análogos desvelados pueden aumentar la actividad del receptor GABA_A en al menos 1,1 x, 1,5 x, 2 x, 2,5 x, 3 x, 3,5 x, 4 x, 4,5 x, 5 x, 5,5 x, 10 x, 15 x, 20 x o más que la del etomidato o un análogo o derivado de etomidato descrito en la Pub. PCT n.º WO 2011/005969 y la Pub. de Sol. de Pat. de Estados Unidos n.º 2011/0053998.

45

Un compuesto de acuerdo con la descripción del presente documento puede caracterizarse por una potente actividad anestésica *in vitro* e *in vivo* y por efectos potenciados del receptor GABA_A. Un compuesto de acuerdo con la descripción del presente documento puede caracterizarse por ser un agonista del receptor GABA_A. Un compuesto de acuerdo con la descripción del presente documento puede caracterizarse por una actividad inhibitoria reducida con respecto a la síntesis de esteroides corticosuprarrenales *in vitro* e *in vivo* y/o una buena duración de la acción anestésica. Además, un compuesto de acuerdo con la descripción del presente documento puede tener una duración de acción anestésica mayor que los descritos, por ejemplo, en la Pub. PCT n.º WO 2011/005969 y la Pub. de Sol. de Pat. de Estados Unidos n.º 2011/0053998.

55 El término "duración de la anestesia" o "duración de la acción anestésica" significa el período de tiempo durante el cual el compuesto administrado exhibe un efecto farmacológico sobre el sujeto o el periodo de tiempo durante el cual el compuesto bloquea de forma medible la conducción nerviosa. Sin limitación, los análogos desvelados pueden tener una duración de la acción anestésica durante un periodo de 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas o más. En algunos aspectos de la presente divulgación, los análogos desvelados pueden tener una duración de la acción anestésica que es al menos 1,1 x, 1,5 x, 2 x, 2,5 x, 3 x, 3,5 x, 4 x, 4,5 x, 5 x, 5,5 x, 10 x, 15 x, 20 x o más la del etomidato o un análogo o derivado de etomidato descrito en la Pub. PCT n.º WO 2011/005969 y la Pub. de Sol. de Pat. de Estados Unidos n.º 2011/0053998.

60

Los nuevos compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse en solitario en forma de mezclas entre sí, o junto con vehículos farmacéuticos aceptables. Así, también se contemplan composiciones farmacéuticas que pueden comprender una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la descripción, con o sin un vehículo farmacéutica o fisiológicamente aceptable. Si es apropiado, el compuesto se puede administrar en forma de una sal fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal de adición de ácidos.

También se describe en el presente documento un método para tratar animales o seres humanos. Este método comprende administrar al animal o persona una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos descritos en el presente documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un vehículo farmacéuticamente aceptable. La administración intravenosa de etomidato se conoce bien y se describe, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos n.º 4.289.783. Tales métodos de administración intravenosa son aplicables a los compuestos descritos en el presente documento.

Se desvela en el presente documento un potente sedante hipnótico que no suprime de forma significativa la función corticosuprarrenal y que puede utilizarse para producir y/o mantener la anestesia, la sedación o, de otra forma, una menor excitabilidad del sistema nervioso central. Puede exhibir una o más de las siguientes propiedades beneficiosas en comparación con agentes alternativos: mayor potencia, mayor duración de la acción terapéutica, menor duración de los efectos secundarios, reducción de la supresión corticosuprarrenal, índice terapéutico más alto, menor toxicidad, reducción de la depresión cardiovascular, y mayor facilidad de titulación para el efecto deseado.

En algunos aspectos de la presente divulgación, los análogos desvelados tienen una potencia que es al menos 1,1 x, 1,2 x, 1,3 x, 1,4 x, 1,5 x, 2 x, 2,5 x, 3 x, 3,5 x, 4 x, 4,5 x, 5 x, 10 x, 15 x, 20 x, 25 x, 30 x, 50 x o mayor que la potencia de una cantidad similar de etomidato o un análogo o derivado de etomidato descrito en la Pub. PCT n.º WO 2011/005969 y la Pub. de Sol. de Pat. de Estados Unidos n.º 2011/0053998. En algunos aspectos de la presente divulgación, los análogos desvelados tienen una duración de la acción terapéutica que es al menos 1,1 x, 1,2 x, 1,3 x, 1,4 x, 1,5 x, 2 x, 2,5 x, 3 x, 3,5 x, 4 x, 4,5 x, 5 x, 10 x, 15 x, 20 x, 25 x, 30 x, 50 x o mayor que la duración de la acción terapéutica de una cantidad similar de etomidato o un análogo o derivado de etomidato descrito en la Pub. PCT n.º WO 2011/005969 y la Pub. de Sol. de Pat. de Estados Unidos n.º 2011/0053998. En algunos aspectos de la presente divulgación, los análogos desvelados tienen un índice terapéutico que es al menos 1,1 x, 1,2 x, 1,3 x, 1,4 x, 1,5 x, 2 x, 2,5 x, 3 x, 3,5 x, 4 x, 4,5 x, 5 x, 10 x, 15 x, 20 x, 25 x, 30 x, 50 x o mayor que el índice terapéutico de etomidato o un análogo o derivado de etomidato descrito en la Pub. PCT n.º WO 2011/005969 y la Pub. de Sol. de Pat. de Estados Unidos n.º 2011/0053998. En algunos aspectos de la presente divulgación, los análogos desvelados tienen una duración más corta de los efectos secundarios con respecto al etomidato o un análogo o derivado de etomidato descrito en la Pub. PCT n.º WO 2011/005969 y la Pub. de Sol. de Pat. de Estados Unidos n.º 2011/0053998. Por ejemplo, la duración de los efectos secundarios de los análogos desvelados puede ser un periodo de tiempo que es al menos 1 minuto, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 35 minutos, 30 minutos, 35 minutos, 10 minutos, 45 minutos, 50 minutos, 55 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas más corto que la duración de los efectos secundarios en una cantidad similar de etomidato o un análogo o derivado de etomidato descrito en la Pub. PCT n.º WO 2011/005969 y la Pub. de Sol. de Pat. de Estados Unidos n.º 2011/0053998. En algunos aspectos de la presente divulgación, los análogos desvelados inhiben la función corticosuprarrenal menos del 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, o 10 % con respecto a la inhibición de la función corticosuprarrenal en una cantidad similar de etomidato o un análogo o derivado de etomidato descrito en la Publicación PCT n.º WO 2011/005969 y la Publicación de Patente de Estados Unidos n.º 2011/0053998. En algunos aspectos de la presente divulgación, los análogos desvelados tienen una depresión cardiovascular que es menor del 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, o 10 % con respecto a la depresión cardiovascular en una cantidad similar de etomidato o un análogo o derivado de etomidato descrito en la Publicación PCT n.º WO 2011/005969 y la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2011/0053998. En algunos aspectos de la presente divulgación, los análogos desvelados tienen una toxicidad que es menor del 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, o 10 % con respecto a la toxicidad de una cantidad similar de etomidato o un análogo o derivado de etomidato descrito en la Publicación PCT n.º WO 2011/005969 y la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2011/0053998.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse en forma de un bolo IV único y/o una infusión IV continua. Otras vías de administración pueden incluir oral, rectal, transmucosal, subcutánea o inhalada, por ejemplo.

60 Composiciones farmacéuticas

Para la administración a un sujeto, los compuestos descritos en el presente documento pueden proporcionarse en composiciones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, estériles). Por consiguiente, otro aspecto descrito en el

presente documento es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones farmacéuticamente aceptables comprenden una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, formulados junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe en detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden formularse especialmente para administración en forma sólida o líquida, incluyendo las adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, brebajes (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, comprimidos (por ejemplo, los destinados a la absorción bucal, sublingual y/o sistémica), bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa (por ejemplo, bolo o infusión) o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, en forma de una crema, pomada o un parche de liberación controlada o pulverización aplicada a la piel; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) por vía sublingual; (6) por vía ocular; (7) transdérmica; (8) transmucosal; o (9) nasal. Además, los compuestos pueden implantarse en un paciente o inyectarse usando un sistema de administración de fármacos. Véase, por ejemplo, Urquhart, y col., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 24: 199-236 (1984); Lewis, ed. "Controlled Release of Pesticides and Pharmaceuticals" (Plenum Press, Nueva York, 1981); Pat. de Estados Unidos n.º 3.773.919; y Pat. de Estados Unidos n.º 35 3.270.960.

Las formulaciones pueden comprender opcionalmente además una o más ciclodextrinas. En diversos casos, las ciclodextrinas son α -ciclodextrinas, β -ciclodextrinas, γ -ciclodextrinas y/o δ -ciclodextrinas. En algunos aspectos de la presente divulgación, las ciclodextrinas son ciclodextrinas modificadas. Las modificaciones específicas incluyen, pero sin limitación, éteres hidroxialquílicos y éteres sulfoalquílicos. En algunos aspectos de la presente divulgación, las ciclodextrinas modificadas son sulfobutiléter-1- β -ciclodextrina, sulfobutiléter-4- β -ciclodextrina, sulfobutiléter-7- β -ciclodextrina, y/o hidroxipropiléter β -ciclodextrina. En un aspecto de la presente divulgación, la ciclodextrina modificada comprende sulfobutiléter-7- β -ciclodextrina.

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance de un juicio médico acertado, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable. Además, para la administración animal (por ejemplo, humana), se entenderá que las composiciones deben cumplir los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza según lo requiere la Office of Biological Standards de la FDA.

Como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, un diluyente, un excipiente, un auxiliar de la fabricación (por ejemplo, lubricante, talco magnésico, calcio o estearato de cinc o ácido estérico), o un material encapsulante de disolvente, implicado en llevar o transportar el compuesto en cuestión desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol (PEG); (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua exenta de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tamponadas con pH; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; (22) agentes de carga, tales como polipéptidos y aminoácidos (23) componente sérico, tal como albúmina sérica, HDL y LDL; (22) alcoholes C₂-C₁₂, tales como etanol; y (23) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. También pueden estar presentes en la formulación agentes humectantes, agentes colorantes, agentes desmoldantes, agentes de revestimiento, agentes desintegrantes, aglutinantes, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes perfumantes, inhibidores de proteasas, plastificantes, emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes aumentadores de la viscosidad, agentes formadores de película, agentes solubilizantes, tensioactivos, conservantes y antioxidantes. Las expresiones tales como "excipiente", "vehículo", "vehículo farmacéuticamente aceptable" o similares, se usan indistintamente en el presente documento.

Para las formulaciones líquidas, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones, suspensiones, emulsiones o aceites acuosos o no acuosos. Los ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, y ésteres orgánicos inyectables, tal como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua,

- soluciones, emulsiones o suspensiones alcohólicas/acuosas, incluyendo solución salina y medio tamponado. Los ejemplos de aceites son los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de girasol y aceite de hígado de pescado. Las soluciones o suspensiones también pueden incluir uno o más de los siguientes componentes: un diluyente estéril, incluyendo
- 5 agua para inyección, una solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol y otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos, incluyendo alcohol bencílico y metilparabenos; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes, incluyendo ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); tampones, incluyendo acetatos, citratos y fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad, incluyendo cloruro sódico y dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, incluyendo ácido clorhídrico e hidróxido sódico.
- 10 También pueden usarse liposomas y vehículos no acuosos, tales como aceites fijos. El uso de tales medios y agentes para las sustancias farmacéuticamente activas se conocen bien en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla el uso del mismo en las composiciones. También se pueden incorporar compuestos activos complementarios en las composiciones.
- 15 Como se ha indicado anteriormente, las composiciones pueden comprender además aglutinantes (por ejemplo, goma arábica, almidón de maíz, gelatina, carbómero, etilcelulosa, goma guar, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona), agentes disgregantes (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma guar, almidón glicolato sódico, Primogel),
- 20 tampones (por ejemplo, tris-HCl, acetato, fosfato) de diversos valores de pH y fuerza iónica, aditivos tales como albúmina o gelatina para evitar la absorción a superficies, detergentes (por ejemplo, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sales de ácidos biliares), inhibidores de proteasa, tensioactivos (por ejemplo, laurilsulfato sódico), potenciadores de la permeación, agentes solubilizantes (por ejemplo, glicerol, polietilenglicerol), un emoliente (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito sódico, hidroxianisol
- 25 butilado), estabilizantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), agentes de aumento de la viscosidad (por ejemplo, carbómero, dióxido de silicio coloidal, etil celulosa, goma guar), edulcorantes (por ejemplo, sacarosa, aspartamo, ácido cítrico), agentes saporíferos (por ejemplo, menta, salicilato de metilo o aroma de naranja), conservantes (por ejemplo, timerosal, alcohol bencílico, parabenos), lubricantes (por ejemplo ácido esteárico, estearato de magnesio, polietilenglicol, lauril sulfato sódico), auxiliares del flujo (por ejemplo, dióxido de
- 30 silicio coloidal), plastificantes (por ejemplo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo), emulsionantes (por ejemplo, carbómero, hidroxipropilcelulosa, lauril sulfato sódico), revestimientos poliméricos (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas), agentes de revestimiento y formadores de película (por ejemplo, etil celulosa, acrilatos, polimetacrilatos) y/o adyuvantes.
- 35 En algunos aspectos de la presente divulgación, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales no tóxicas convencionales o sales de amonio cuaternario de compuestos descritos en el presente documento, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Estas sales se pueden preparar *in situ* en el vehículo de administración o en el proceso de fabricación de la forma de
- 40 dosificación, o haciendo reaccionar por separado un compuesto descrito en el presente documento en su base libre o forma de ácido con un ácido o base orgánica o inorgánica adecuados, y aislando la sal formada de esta manera durante una purificación posterior. Las sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico,
- 45 maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isotiónico, y similares. Véase, por ejemplo, Berge y col., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19 (1977). Las sales ejemplares también incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, succinato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato,
- 50 glucoheptonato, lactobionato, y laurilsulfonato, y similares.
- Los ácidos adecuados que con capaces de formar sales con los compuestos de la divulgación incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido tiocianico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares; y ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico,
- 55 ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido antranílico, ácido cinnámico, naftaleno ácido sulfónico, ácido sulfanílico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y similares. Las bases adecuadas capaces de formar sales con los compuestos de la divulgación incluyen bases inorgánicas, tales como hidróxido sódico, hidróxido de amonio, hidróxido potásico y similares; y bases orgánicas, tales como mono, di y tri-alquil y aril aminas
- 60 (por ejemplo, trietilamina, diisopropil amina, metil amina, dimetil amina, piridina, picolina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina, y similares) y etanol-aminas opcionalmente sustituidas (por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y similares).

- Es especialmente ventajoso formular composiciones orales e intravenosas en forma de dosificación unitaria para una fácil administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria, como se utiliza en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para el sujeto a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La memoria descriptiva para las formas unitarias de dosificación de la divulgación está dictada por y depende directamente de las características únicas del compuesto activo, y el efecto terapéutico particular que se ha de alcanzar, y las limitaciones inherentes en la técnica de composición de dicho compuesto activo para el tratamiento de individuos. Las composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un recipiente, envase o dispensador junto con instrucciones para su administración.
- 10 La cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosificación única será generalmente una cantidad eficaz del compuesto. Una composición farmacéutica contiene típicamente una cantidad de al menos el 0,01 % en peso de principio activo, es decir, un compuesto de esta divulgación, por peso de composición farmacéutica total. Generalmente, de un cien por
- 15 ciento, esta cantidad oscilará de aproximadamente el 0,01 % al 99 % del compuesto, preferiblemente de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 70 %, mucho más preferiblemente del 10 % a aproximadamente el 30 %. Un % en peso es una relación en peso del principio activo con respecto a la composición total. Por lo tanto, por ejemplo, el 0,1 % en peso es 0,1 gramos del compuesto por 100 gramos de composición total.
- 20 La preparación de composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo se entiende bien en la técnica, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, granulación o formación de comprimidos. El ingrediente terapéutico activo se mezcla a menudo con excipientes que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con el principio activo. Para la administración oral, los agentes activos se mezclan con aditivos usuales para este propósito, tales como vehículos, estabilizadores o diluyentes inertes, y se convierten por métodos habituales en formas adecuadas
- 25 para administración, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas y similares, como se ha detallado anteriormente.
- Para la administración intravenosa, pueden usarse como tampones ácido glucurónico, ácido L-láctico, ácido acético, ácido cítrico o cualquier base de ácido/conjugado farmacéuticamente aceptable con capacidad tamponante
- 30 razonable en el intervalo de pH aceptable para una administración intravenosa. También se puede emplear una solución de cloruro sódico en la que el pH se ha ajustado al intervalo deseado con ácido o base, por ejemplo, ácido clorhídrico o hidróxido sódico. Típicamente, un intervalo de pH para la formulación intravenosa puede estar en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 12.
- 35 Las formulaciones subcutáneas pueden prepararse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica a un pH en el intervalo entre aproximadamente 5 y aproximadamente 12, que incluyen tampones y agentes de isotonicidad adecuados. Pueden formularse para administrar una dosis diaria del agente activo en una o más administraciones subcutáneas diarias. La elección del tampón apropiado y el pH de una formulación, dependiendo de la solubilidad de uno o más compuestos a administrar, se realiza fácilmente por un experto en la técnica.
- 40 También se puede emplear en la formulación subcutánea una solución de cloruro sódico en la que el pH se ha ajustado al intervalo deseado con ácido o base, por ejemplo ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. Típicamente, un intervalo de pH para la formulación subcutánea puede estar en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 12.
- 45 También se describen en el presente documento un método para proporcionar anestesia en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, y el uso de un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento que proporciona anestesia en un sujeto, o en la fabricación de un medicamento para proporcionar anestesia en un sujeto. También se contempla el uso de un compuesto de fórmula (I) como potenciador
- 50 de la activación del receptor/canal de GABA_A. Por consiguiente, en ciertos aspectos de la presente divulgación, el método incluye administrar una dosis eficaz del compuesto. Como se usa en el presente documento, la expresión "dosis eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad suficiente para provocar los efectos farmacológicos deseados en una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.
- 55 También se describen en el presente documento un método para proporcionar anestesia en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, y un uso de un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento para aliviar el dolor o proporcionar un analgésico a un sujeto o en la preparación de un medicamento para aliviar el dolor o proporcionar un analgésico a un sujeto. Por consiguiente, en ciertos aspectos de
- 60 la presente divulgación, el método incluye el uso o la administración de una dosis eficaz del compuesto. Como se usa en el presente documento, el término "dosis eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a aquella cantidad suficiente para provocar los efectos farmacológicos deseados en una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

La determinación de una cantidad eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica. Generalmente, la cantidad eficaz real puede variar con el compuesto específico, el uso o la técnica de aplicación, el efecto deseado, la duración del efecto y los efectos secundarios, los antecedentes del sujeto, la edad, la condición, el sexo, así como la
 5 gravedad y el tipo de afección médica en el sujeto, y la administración de otros agentes farmacéuticamente activos. Por consiguiente, una dosis eficaz de compuesto descrita en el presente documento es una cantidad suficiente para inducir y mantener la anestesia general o la sedación consciente en un sujeto.

Los datos obtenidos a partir de ensayos de cultivo celular y estudios en animales pueden usarse para formular un
 10 intervalo de dosificación para su uso en seres humanos. La dosificación de tales compuestos está preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluyen la DE50 con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de uso o administración utilizada.

15 La dosis eficaz se puede estimar inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Se puede formular una dosis en modelos animales para conseguir un intervalo de concentración en plasma circulante que incluya la CI50 (es decir, la concentración del agente terapéutico que logra una inhibición semimáxima de los síntomas) como se determina en un cultivo celular. Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. Los efectos de cualquier dosificación particular pueden supervisarse mediante un bioensayo adecuado.

20 La concentración de plasma eficaz para inducir la anestesia usando un compuesto como se desvela en el presente documento puede ser de aproximadamente 0,01 μM a aproximadamente 10 μM , de aproximadamente 0,2 μM a aproximadamente 5 μM , o de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 3 μM en un sujeto, tal como una rata, un perro o un ser humano.

25 Generalmente, las composiciones se administran de manera que un compuesto de la divulgación en el presente documento se use o se administre a una dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 1000 mg/kg ; de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 500 mg/kg ; de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 150 mg/kg , de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 100 mg/kg , de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 50 mg/kg , de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 20 mg/kg , de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 10 mg/kg , de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 1 mg/kg , de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 100 mg/kg , de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 50 mg/kg , de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 20 mg/kg , de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 10 mg/kg , de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 1 mg/kg , de 1 mg/kg a 100 mg/kg , de 1 mg/kg a 50 mg/kg , de 1 mg/kg a 20 mg/kg , de
 30 1 mg/kg a 10 mg/kg , de 10 mg/kg a 100 mg/kg , de 10 mg/kg a 50 mg/kg , o de 10 mg/kg a 20 mg/kg . Debe apreciarse que los intervalos dados aquí incluyen todos los intervalos intermedios, por ejemplo, el intervalo de 1 mg/kg a 10 mg/kg incluye de 1 mg/kg a 2 mg/kg , de 1 mg/kg a 3 mg/kg , de 1 mg/kg a 4 mg/kg , de 1 mg/kg a 5 mg/kg , de 1 mg/kg a 6 mg/kg , de 1 mg/kg a 7 mg/kg , de 1 mg/kg a 8 mg/kg , de 1 mg/kg a 9 mg/kg , de 2 mg/kg a 10 mg/kg , de 3 mg/kg a 10 mg/kg , de 4 mg/kg a 10 mg/kg , de 5 mg/kg a 10 mg/kg , de 6 mg/kg a 10 mg/kg , de 7 mg/kg a 10 mg/kg ,
 35 de 8 mg/kg a 10 mg/kg , de 9 mg/kg a 10 mg/kg , y similares. Se contempla adicionalmente una dosis (como un bolo o infusión continua) de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg , de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg , o de 0,5 mg/kg a aproximadamente 3 mg/kg . Se entenderá adicionalmente que los intervalos intermedios a los datos anteriormente también están dentro del alcance de esta divulgación, por ejemplo, en el intervalo de 1 mg/kg a 10 mg/kg , por ejemplo, los intervalos de uso o dosis tales como de 2 mg/kg a 8 mg/kg ,
 40 de 3 mg/kg a 7 mg/kg , de 4 mg/kg a 6 mg/kg , y similares.

El compuesto puede administrarse en forma de un único bolo o múltiples bolos, en forma de una infusión continua, o una combinación de los mismos. Por ejemplo, el compuesto puede administrarse inicialmente en forma de un único
 45 bolo, y luego administrarse en forma de una infusión continua después del bolo. La velocidad de la infusión puede ser cualquier velocidad suficiente que afecte a la anestesia o la sedación. Algunas velocidades de infusión contempladas incluyen de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ a 100 $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$, o de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ a 1000 $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$. Las tasas de infusión pueden incluir de 0,2 a 1,5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$, o más específicamente de 0,25 a 1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$, o incluso más específicamente de 0,25 a 0,5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$. Se apreciará que la tasa de infusión puede determinarse basándose en la dosis necesaria para inducir sedación o anestesia y la tasa de eliminación del compuesto, de manera que el compuesto se
 50 administre a través de infusión a una velocidad suficiente para mantener con seguridad una cantidad suficiente de compuesto en el torrente sanguíneo para afectar a la anestesia o la sedación.

En algunos aspectos de la presente divulgación, las composiciones se usan o se administran a una dosificación de
 55 manera que un compuesto de fórmula (I) o un metabolito del mismo (por ejemplo, en el que el éster se ha hidrolizado) se elimine rápidamente, por ejemplo, de tal forma que tenga una concentración *in vivo* de menos de 500 nM, menos de 400 nM, menos de 300 nM, menos de 250 nM, menos de 200 nM, menos de 150 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 25 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, menos de 1 nM, menos de 0,5 nM, menos de 0,1 nM, menos de 0,05 nM, menos de 0,01 nM, menos de 0,005 nM, o menos de 0,001 nM en y después de un tiempo específico tras el uso o administración, tal como 15 min, 30 min, 1 h, 1,5 h, 2 h,
 60 2,5 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h, 12 h o más de tiempo después del uso o administración de la composición. En algunos casos, el tiempo específico es menos de 15 min, menos de 10 min, o dentro de 3-10 min después del uso o la administración.

En algunos aspectos de la presente divulgación, un compuesto de fórmula I se usa o se administra a una dosis de manera que tenga una concentración *in vivo* de menos de 500 nM a 30 minutos después del uso o la administración.

En diversos aspectos de la presente divulgación, un compuesto de fórmula I se usa o se administra a una dosificación de manera que su metabolito inactivo tenga una concentración *in vivo* de menos de 500 nM a 1 h después del uso o administración. En algunos casos, la concentración es de menos de 100 nM y se consigue en 10 min o menos después de la administración o el uso del compuesto como se desvela en el presente documento. En algunos casos, el compuesto como se desvela en el presente documento tiene una concentración *in vivo* de menos de 10 nM a menos de 2 horas después del uso o administración, por ejemplo, dentro de 1-2 horas después de la administración.

10

Las expresiones "administración de" y/o "administrar" un compuesto debe entenderse que significan proporcionar un compuesto o una composición descritos en el presente documento a un sujeto que lo necesita para inducir la anestesia. Como tal, el término "administrar" se refiere a la colocación de un compuesto o composición que se describe en el presente documento en un sujeto mediante un método o ruta que da como resultado una localización.

al menos parcial. del compuesto o composición en un sitio deseado, de tal manera que se induce y/o se mantiene la anestesia general o la sedación consciente en el sujeto.

Los compuestos descritos en la presente invención pueden administrarse por cualquier ruta apropiada conocida en la técnica incluyendo, pero sin limitación, por vía oral o parenteral, incluyendo administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, aérea (aerosol), pulmonar, nasal, rectal y tópica (incluyendo bucal y sublingual).

Además de los descritos anteriormente, los modos de uso y de administración ejemplares incluyen, pero sin limitación, inyección, infusión, instilación, inhalación o ingestión. La "inyección" incluye, sin limitación, inyección o infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intraventricular, intracapsular, intraorbitaria, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapular, subaracnoidea, intraespinal, intracerebral, espinal e intrasternal. En algunos aspectos de la presente divulgación, las composiciones se administran por infusión o por inyección intravenosa.

En algunos aspectos de la presente divulgación, el método incluye el uso o la administración de una inyección de una única dosis eficaz del compuesto que puede o no seguirse con una infusión continua del compuesto.

En algunos aspectos de la presente divulgación, el método incluye el uso o administración de una infusión continua de una dosis eficaz del compuesto de fórmula (I), o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse o administrarse a un sujeto en combinación con otro agente farmacéuticamente activo o modalidad de tratamiento para una indicación particular. Los ejemplos de compuestos farmacéuticamente activos incluyen, pero sin limitación, los encontrados en Harrison's Principles of Internal Medicine, 13^a Edición, Eds. T.R. Harrison y col. McGraw-Hill N.Y., NY; Physicians' Desk Reference, 50^a Edición, 1997, Oradell New Jersey, Medical Economics Co.; Pharmacological Basis of Therapeutics, 8^a Edición, Goodman y Gilman, 1990; United States Pharmacopeia, The National Formulary, USP XII NF XVII, 1990; edición actual de Goodman y Oilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics; y edición actual de The Merck Index.

Por consiguiente, en ciertos aspectos de la presente divulgación, el método también incluye el uso o administración al sujeto de una cantidad eficaz de un agente terapéutico seleccionado entre otro agente hipnótico sedante, un agente analgésico, y un agente paralítico. Los ejemplos no limitantes de agentes hipnóticos sedantes incluyen benzodiazepinas, barbituratos, ketamina, propofol, isoflurano y desflurano. Los ejemplos no limitantes de agentes analgésicos incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), paracetamol/acetaminofeno, inhibidores de COX-2, y opioides. Los ejemplos no limitantes de agentes paralíticos incluyen rapacuronio, mivacurio, succinilcolina, vecuronio y cisatracurio.

En algunos aspectos de la presente divulgación, un compuesto descrito en el presente documento es el único agente hipnótico sedante administrado.

55

Como se utiliza en el presente documento, un "sujeto" significa un ser humano o animal. Por lo general, el animal es un vertebrado, tal como un primate, roedor, animal doméstico o animal de caza. Los primates incluyen chimpancés, monos cynomologous, monos araña, y macacos, por ejemplo, Rhesus. Los roedores incluyen ratones, ratas, marmotas, hurones, conejos y hámsteres. Los animales domésticos y animales de caza incluyen vacas, caballos, cerdos, ciervos, bisontes, búfalos, especies felinas, por ejemplo, gato doméstico, especies caninas, por ejemplo, perro, zorro, lobo, especies aviares, por ejemplo pollo, emú, avestruz y peces, por ejemplo, trucha, bagre y salmón. El paciente o sujeto incluye cualquier subconjunto de los anteriores, por ejemplo, todos los anteriores, pero excluyendo uno o más grupos o especies tales como seres humanos, primates o roedores. En ciertos aspectos de la

60

presente divulgación descrita en el presente documento, el sujeto es un mamífero, por ejemplo, un primate, por ejemplo, un ser humano. Los términos "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en el presente documento. Los términos "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en el presente documento. Un sujeto puede ser hombre o mujer.

5

Preferiblemente, el sujeto es un mamífero. El mamífero puede ser un primate humano, primate no humano, ratón, rata, perro, gato, caballo o vaca, pero sin limitación a estos ejemplos. Los mamíferos distintos de los seres humanos se pueden utilizar ventajosamente como sujetos que representan modelos animales de enfermedades y trastornos humanos. Además, los compuestos, composiciones y métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar animales domesticados y/o mascotas.

10

Los compuestos de acuerdo con la divulgación se pueden preparar mediante procedimientos sintéticos que se conocen por los expertos en la técnica, particularmente en vista del estado de la técnica y los ejemplos preparatorios específicos proporcionados a continuación en el presente documento. También se puede emplear una modificación adecuada de materiales de partida por los métodos ya conocidos en la técnica.

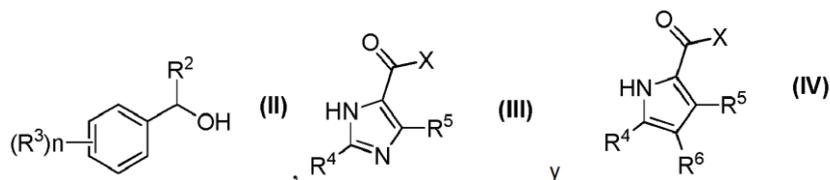
Síntesis de compuestos de Fórmula (I)

Se desvelan adicionalmente en el presente documento métodos para sintetizar un compuesto de fórmula (I). Más específicamente, se proporciona en el presente documento un método que comprende hidrolizar 1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo para obtener ácido 1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico; y hacer reaccionar el ácido carboxílico con un alcohol de estructura $\text{HO-L}^2\text{-[C(R}^7\text{R}^8)]_p\text{-C(R}^9\text{R}^{10})\text{-C(O)OT}$.

20

Se proporciona en el presente documento otro método más para sintetizar un compuesto de fórmula (I). El método comprende acoplar un compuesto de fórmula (II) y (a) un compuesto de fórmula (III) o (b) un compuesto de fórmula (IV):

25



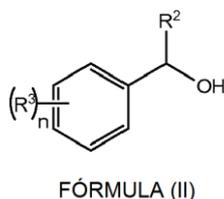
en las que X es un grupo protector de ácido carboxílico; eliminar X para formar un ácido carboxílico; acoplar el ácido carboxílico con un alcohol de estructura $\text{HO-L}^2\text{-[C(R}^7\text{R}^8)]_p\text{-C(R}^9\text{R}^{10})\text{-C(O)OT}$, en la que L^2 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , T y p son como se definen para la fórmula (I).

30

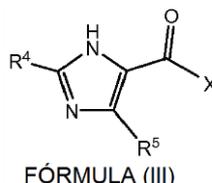
El grupo protector X puede ser cualquier grupo protector conocido, incluyendo los descritos en *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. Algunos ejemplos específicos incluyen O-alquilo y S-alquilo.

35

Específicamente, la síntesis de un compuesto de fórmula (I), cuando Z es N, comprende acoplar un fenilo de fórmula (II):



40 con un imidazol de fórmula (III):

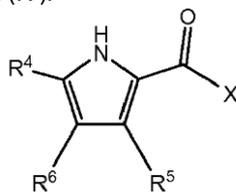


en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y n son como se han definido anteriormente para la fórmula (I) y X es un grupo protector; eliminar el grupo protector en el carboxílico; y hacer reaccionar el ácido carboxílico resultante con un alcohol que tiene la estructura $\text{HO-L}^2\text{-[C(R}^7\text{R}^8)]_p\text{-C(R}^9\text{R}^{10})\text{-C(O)OT}$, en la que L^2 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , T y p son como se han definido anteriormente para la fórmula (I).

45

La síntesis de un compuesto de fórmula (I), cuando n es 0 y Z es N, comprende hidrolizar el grupo éster etílico de R o S-etomidato y hacer reaccionar el ácido carboxílico resultante reaccionado entonces con el alcohol deseado.

- 5 La síntesis de un compuesto de fórmula (I), cuando Z es CR⁶, comprende acoplar un fenilo de fórmula (II) que se ha descrito anteriormente con un pirrol de fórmula (IV):



FÓRMULA (IV)

- en la que R⁴, R⁵, y R⁶ son como se han definido anteriormente para la fórmula (I) y X es un grupo protector de ácido carboxílico; eliminar el grupo protector en el carboxílico; y hacer reaccionar el ácido carboxílico resultante reaccionado con un alcohol que tiene la estructura HO-L²-[C(R⁷R⁸)]_p-C(R⁹R¹⁰)-C(O)OT, en la que L², R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, T y p son como se han definido anteriormente para la fórmula (I).

- La reacción entre fenilo de fórmula (II) e imidazol de fórmula (III) o pirrol de fórmula (IV) avanza con la inversión de la configuración. Por lo tanto, usando un fenilo de configuración apropiada, puede obtenerse el compuesto de fórmula (I) con la configuración correcta en el carbono al que está unido el sustituyente R². Por ejemplo, usar un fenilo con la configuración S conduce a un compuesto de fórmula (I) que tiene la configuración R. Los fenilos de fórmula (II) se preparan fácilmente por reducción de fenil alquil cetonas y derivados de las mismas.

20 Algunas definiciones

- A menos que se indique otra cosa, o esté implícito a partir del contexto, los siguientes términos y expresiones incluyen los significados proporcionados a continuación. A menos que se indique explícitamente otra cosa, sea evidente a partir del contexto, los términos y expresiones siguientes no excluyen el significado que el término o expresión ha adquirido en la técnica a la que pertenece. Las definiciones se proporcionan para ayudar a describir aspectos particulares de la presente divulgación, y no pretenden limitar la invención reivindicada, porque el alcance de la invención está limitado solamente por las reivindicaciones. Además, a menos que se requiera de otro modo por el contexto, los términos singulares incluirán pluralidades y los términos plurales incluirán el singular.

- 30 Como se usa en el presente documento, el término "que comprende" o "comprende" se utiliza en referencia a composiciones, métodos y componentes respectivos de los mismos, que son esenciales para la invención, pero están abiertos a la inclusión de elementos no especificados, ya sean esenciales o no.

- Los términos singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De forma análoga, la palabra "o" pretende incluir "y" a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

- Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o prueba de esta divulgación, se describen a continuación métodos y materiales adecuados. El término "comprende" significa "incluye". La abreviatura "p. ej." se deriva del exempli gratia en latín, y se usa en el presente documento para indicar un ejemplo no limitante. Por lo tanto, la abreviatura "p. ej." Es sinónimo del término "por ejemplo".

- Las expresiones "disminución", "reducido", "reducción", "descenso" o "inhibir" se usan en el presente documento generalmente para referirse a un descenso en una cantidad estadísticamente significativa. Sin embargo, para evitar dudas, "reducido", "reducción" o "descenso" o "inhibir" significa una disminución en al menos el 10 % en comparación con un nivel de referencia, por ejemplo, un descenso en al menos aproximadamente el 20 %, o al menos aproximadamente el 30 %, o al menos aproximadamente el 40 %, o al menos aproximadamente el 50 %, o al menos aproximadamente el 60 %, o al menos aproximadamente el 70 %, o al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 90 %, o hasta e incluyendo un descenso del 100 % (por ejemplo, nivel ausente en comparación con una muestra de referencia), o cualquiera disminución entre el 10-100 % en comparación con un nivel de referencia.

- Las expresiones "aumentado", "aumentar" o "mejorar" o "activar" se usan en el presente documento para referirse en general a un aumento en una cantidad estadísticamente significativa; para evitar cualquier duda, los términos "aumentado", "aumentar" o "mejorar" o "activar" se refieren a un aumento de al menos el 10 % en comparación con

- un nivel de referencia, por ejemplo un aumento de al menos aproximadamente el 20 %, o al menos aproximadamente el 30 %, o al menos aproximadamente el 40 %, o al menos aproximadamente el 50 %, o al menos aproximadamente el 60 %, o al menos aproximadamente el 70 %, o al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 90 % o hasta e incluyendo un aumento del 100 % o cualquier aumento entre el 10-100 % en
- 5 comparación con un nivel de referencia, o al menos aproximadamente un aumento de 2 veces, o al menos aproximadamente un aumento de 3 veces, o al menos aproximadamente un aumento de 4 veces, o al menos aproximadamente un aumento de 5 veces o al menos aproximadamente un aumento de 10 veces, o cualquier aumento entre 2 veces y 10 veces o superior en comparación con un nivel de referencia.
- 10 El término "estadísticamente significativo" o "significativamente" se refiere a la significación estadística y generalmente significa al menos dos desviaciones estándar (2DE) lejos de un nivel de referencia. El término se refiere a la evidencia estadística de que hay una diferencia. Se define como la probabilidad de tomar la decisión de rechazar la hipótesis nula cuando la hipótesis nula es realmente verdadera.
- 15 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a radicales de hidrocarburo saturados de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclicos. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero sin limitación, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropil-, n-butilo, terc-butilo, neopentilo, n-hexilo, ciclohexilo, n-octilo, n-decilo, n-dodecilo y n-hexadecilo. La estructura del alquilo puede insertarse opcionalmente con uno o más heteroátomos, tales como N, O o S. El término "alquileno" se refiere un alquilo divalente.
- 20 Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" se refiere a radicales de hidrocarburo insaturados de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclicos que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen, pero sin limitación, radicales alilo, butenilo, hexenilo y ciclohexenilo. La estructura del alquenilo puede insertarse opcionalmente con uno o más heteroátomos, tales como N, O o S. El término
- 25 "alquenileno" se refiere a alquenilo divalente.
- Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a radicales hidrocarburo insaturados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, isopentinilo, 1,3-hexa-diinilo, n-hexinilo, 3-pentinilo, 1-hexen-3-inilo y similares. La
- 30 estructura del alquinilo puede insertarse opcionalmente con uno o más heteroátomos, tales como N, O, o S. El término "alquinileno" se refiere a alquinilo divalente.
- Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" se refiere a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo. El término "radioisótopo de halógeno" se refiere a un radionucleido de un átomo seleccionado entre
- 35 flúor, cloro, bromo y yodo.
- El término "arilo" se refiere un sistema anular aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos por un sustituyente. Los grupos arilo ejemplares incluyen, pero sin limitación, bencilo, fenilo, naftilo, antraceno, azuleno, fluoreno, indano, indenilo, naftilo, fenilo, tetrahidronaftilo, y
- 40 similares.
- El término "ciclilo" o "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos saturados y parcialmente insaturados que tienen de 3 a 12 carbonos, por ejemplo, de 3 a 8 carbonos, y, por ejemplo, de 3 a 6 carbonos, en los que el grupo cicloalquilo puede estar adicionalmente opcionalmente sustituido. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen, pero
- 45 sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y similares.
- El término "heteroarilo" se refiere a un sistema anular aromático de 5-8 miembros monocíclico, de 8-12 miembros bicíclico, o de 11-14 miembros tricíclico que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es
- 50 bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados entre O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6, o 1-9 heteroátomos de N, O, o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente), en el que 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos por un sustituyente. Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen, pero sin limitación, piridilo, furilo o furanilo, imidazolilo, bencimidazolilo, pirimidinilo, tiofenilo o tienilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, indolilo, tiazolilo, naftiridinilo, y similares.
- 55 El término "heterociclilo" se refiere a un sistema anular no aromático de 5-8 miembros monocíclico, de 8-12 miembros bicíclico, o de 11-14 miembros tricíclico que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados entre O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6, o 1-9 heteroátomos de N, O, o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente), en el que 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos por un sustituyente. Los
- 60 grupos heterociclilo ejemplares incluyen, pero sin limitación piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" se refiere a un reemplazo independiente de uno o más (típicamente 1-4) de los átomos de hidrógeno en el resto sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes que se enumeran a continuación en la definición para "sustituyentes" o se especifican de otro modo. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, grupos acilo, acilamino, aciloxi, alcanosulfonamido, alcanosulfonilo, alcarilo, alquenilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilamino, alquilcarbanoilo, alquinilo, amido, amino, aminoalquilo, aralquilo, aralquilsulfonamido, arenosulfonamido, arenosulfonilo, arilo, arilamino, arilcarbanoilo, ariloxi, carbonilo, carboxi, ciano, haloalquilo, halógeno, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, oxo, y ureido. En algunos casos, dos sustituyentes, junto con los carbonos a los que están unidos, pueden formar un anillo.

10

El término "derivado", como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia química relacionada estructuralmente con otra, es decir, una sustancia "original", que puede denominarse como un compuesto "precursor". Se puede preparar un "derivado" a partir del compuesto precursor estructuralmente relacionado en una o más etapas. En algunos aspectos de la presente divulgación, las propiedades físicas y químicas generales de un derivado pueden ser similares a o diferentes del compuesto precursor.

15

Como se usa en el presente documento, el término "PEG" significa un polímero de etilenglicol que contiene de aproximadamente 20 a aproximadamente 2000000 monómeros unidos, típicamente aproximadamente 50-1000 monómeros unidos, normalmente aproximadamente 100-300. Los polietilenglicoles incluyen PEG que contienen diversos números de monómeros unidos, por ejemplo, PEG20, PEG30, PEG40, PEG60, PEG80, PEG100, PEG115, PEG200, PEG 300, PEG400, PEG500, PEG600, PEG1000, PEG1500, PEG2000, PEG3350, PEG4000, PEG4600, PEG5000, PEG6000, PEG8000, PEG11000, PEG12000, PEG2000000, y cualquier mezcla de los mismo.

20

Como se usa aquí, el término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en su estructura. Los isómeros que sólo difieren en configuración y/o conformación se denominan "estereoisómeros". El término "isómero" también se usa para referirse a un enantiómero.

25

El término "enantiómero" se usa para describir uno de un par de isómeros moleculares que son imágenes especulares entre sí y no superponibles. Otros términos utilizados para designar o referirse a enantiómeros incluyen "estereoisómeros" (debido a la diferente disposición o estereoquímica alrededor del centro quiral; aunque todos los enantiómeros son estereoisómeros, no todos los estereoisómeros son enantiómeros) o "isómeros ópticos" (debido a la actividad óptica de los enantiómeros puros, que es la capacidad de diferentes enantiómeros puros para girar luz polarizada en el plano en diferentes direcciones). Los enantiómeros tienen generalmente propiedades físicas idénticas, tales como puntos de fusión y puntos de ebullición, y también tienen propiedades espectroscópicas idénticas. Los enantiómeros pueden diferir entre sí con respecto a su interacción con la luz polarizada en el plano y con respecto a la actividad biológica.

35

Las designaciones "R" y "S" se usan para representar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Las designaciones pueden aparecer como un prefijo o como un sufijo; pueden estar separadas o no del isómero por un guión; pueden o no tener un guión; y pueden o no estar rodeadas por paréntesis.

40

Las designaciones o prefijos "(+)" y "(-)" se emplean para designar el signo de rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, significando (-) que el compuesto es levorrotatorio (gira a la izquierda). Un compuesto con el prefijo (+) es dextrorrotatorio (gira a la derecha).

45

La expresión "mezcla racémica", "compuesto racémico" o "racemato" se refiere a una mezcla de los dos enantiómeros de un compuesto. Una mezcla racémica ideal es una en la que hay una mezcla 50:50 de ambos enantiómeros de un compuesto de tal forma que la rotación óptica del enantiómero (+) anula la rotación óptica del enantiómero (-).

50

El término "resolver" o "resolución", cuando se usa en referencia a una mezcla racémica, se refiere a la separación de un racemato en sus dos formas enantiomórficas (es decir, (+) y (-); formas (R) y (S)). Las expresiones también pueden referirse a una conversión enantioselectiva de un isómero de un racemato a un producto.

55

La expresión "exceso enantiomérico" o "e.e." se refiere a un producto de reacción en el que un enantiómero se produce en exceso del otro, y se define por una mezcla de enantiómeros (+) y (-), con una composición dada como la fracción molar o en peso o en volumen $F(+)$ y $F(-)$ (donde la suma de $F(+)$ y $F(-) = 1$). El exceso enantiomérico se define como $* F(+)-F(-)*$ y el porcentaje de exceso enantiomérico por $100 * F(+)-F(-)*$. La "pureza" de un enantiómero se describe por su e.e. o el porcentaje del valor de e.e. (% de e.e.).

60

Ya sea expresado como un "enantiómero purificado" o un "enantiómero puro" o un "enantiómero resuelto" o "un compuesto en exceso enantiomérico", las expresiones pretenden indicar que la cantidad de un enantiómero excede la cantidad del otro. Por lo tanto, cuando se hace referencia a una preparación de enantiómeros, pueden usarse

ambos (o cualquiera) del porcentaje del enantiómero principal (por ejemplo, en moles o en peso o en volumen) y (o) el porcentaje de exceso enantiomérico del enantiómero principal para determinar si la preparación representa una preparación enantiomérica purificada.

- 5 La expresión "pureza enantiomérica" o "pureza enantiomérica" de un isómero se refiere a una medida cualitativa o cuantitativa del enantiómero purificado; típicamente, la medida se expresa sobre la base de un e.e. o exceso enantiomérico.

10 Los términos "enantiómero sustancialmente purificado", "enantiómero sustancialmente resuelto", "preparación de enantiómeros sustancialmente purificados", pretenden indicar una preparación (por ejemplo, derivada de material de partida, sustrato o producto intermedio no ópticamente activo) en la que se ha enriquecido un enantiómero sobre el otro, y más preferiblemente, en la que el otro enantiómero representa menos del 20 %, más preferiblemente menos del 10 %, y más preferiblemente menos del 5 %, y aún más preferiblemente menos del 2 % del enantiómero o la preparación enantiomérica.

15 Las expresiones "enantiómero purificado", "enantiómero resuelto" y "preparación de enantiómero purificado" pretenden indicar una preparación (por ejemplo, derivada de material de partida, sustratos o productos intermedios no ópticamente activos) en la que un enantiómero (por ejemplo, el enantiómero R) está enriquecido sobre el otro, y más preferiblemente, en la que el otro enantiómero (por ejemplo el enantiómero S) representa menos del 30 %, preferiblemente menos del 20 %, más preferiblemente menos del 10 % (por ejemplo, en este caso particular, el enantiómero R está sustancialmente libre del enantiómero S), y más preferiblemente menos del 5 %, y todavía más preferiblemente menos del 2 % de la preparación. Un enantiómero purificado puede sintetizarse sustancialmente libre del otro enantiómero, o un enantiómero purificado puede sintetizarse en un procedimiento estereo-preferido, seguido de etapas de separación, o un enantiómero purificado puede derivarse de una mezcla racémica.

25 El término "enantioselectividad", también denominado la relación enantiomérica indicada por el símbolo "E", se refiere a la capacidad selectiva de una enzima para generar a partir de un sustrato racémico un enantiómero con relación al otro en una mezcla racémica del producto; en otras palabras, es una medida de la capacidad de la enzima para distinguir entre enantiómeros. Una reacción no selectiva tiene una E de 1, mientras que las resoluciones con E por encima de 20 se consideran generalmente útiles para la síntesis o resolución. La enantioselectividad reside en una diferencia en las tasas de conversión entre los enantiómeros en cuestión. Se obtienen productos de reacción que están enriquecidos en uno de los enantiómeros; por el contrario, los sustratos restantes se enriquecen en el otro enantiómero. Para fines prácticos, es generalmente deseable que uno de los enantiómeros se obtenga en gran exceso. Esto se logra terminando el proceso de conversión en un cierto grado de conversión.

35 El término "TA" se refiere a temperatura ambiente, de aproximadamente 20 °C a 25 °C.

40 En las jurisdicciones que prohíben patentar métodos que se practican en el cuerpo humano, el significado de "administrar" una composición a un sujeto humano se limitará a prescribir una sustancia controlada que un sujeto humano se autoadministrará por cualquier técnica (por ejemplo, por vía oral, inhalación, aplicación tópica, inyección, inserción, etc.). Se entiende la interpretación razonable más amplia que sea coherente con las leyes o regulaciones que definen la materia patentable. En las jurisdicciones que no prohíben patentar métodos que se practican en el cuerpo humano, la "administración" de composiciones incluye tanto métodos practicados en el cuerpo humano como también las actividades anteriores.

45 Un experto en la técnica apreciará fácilmente que la presente invención está bien adaptada para realizar los objetos y obtener los fines y ventajas que se mencionan, así como los inherentes en el presente documento.

50 Los complejos moleculares y los métodos, procedimientos, tratamientos, moléculas, compuestos específicos descritos en el presente documento son actualmente representativos de realizaciones preferidas, son ejemplares y no se pretende que sean limitaciones del alcance de la invención.

Ejemplos

55 La divulgación se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos que no deben interpretarse como limitantes.

Los ejemplos son únicamente ilustrativos, y no pretenden limitar, de ninguna manera, ninguno de los aspectos descritos en el presente documento.

60 Los ejemplos que no están dentro del alcance de las presentes reivindicaciones se proporcionan únicamente como ejemplos de referencia y no representan realizaciones de la invención.

Ejemplo 1.**Materiales y métodos**

5 **Animales:** Todos los estudios se realizaron de acuerdo con reglas y regulaciones del Subcommittee on Research Animal Care del Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts. Se adquirieron ratas macho adultas Sprague-Dawley (230-350 g) en Charles River Laboratories (Wilmington, MA) y se alojaron en la instalación de cuidado animal Massachusetts General Hospital Center for Comparative Medicine. Todos los fármacos se administraron a través de un catéter venoso femoral preimplantado por el proveedor antes de la entrega de los animales a la instalación de cuidado de los animales.

10 **Fármacos hipnóticos:** Se adquirió etomidato en Bachem (Torrance, CA). Se sintetizaron ésteres de etomidato (>99 % de pureza) en el laboratorio o por Aberjona Laboratories (Beverly, MA) usando el siguiente procedimiento general que se ha descrito previamente.¹²

15 **Etapa 1: Síntesis de ácido (R)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico.** Se calentó a reflujo (R)-etil-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxilato.HCl ((R)-etomidato.HCl) en metanol y NaOH acuoso al 10 % durante 30 min. Después de un periodo de refrigeración, la solución se neutralizó con HCl 12 M. La mezcla se secó por evaporación rotatoria, el residuo se suspendió en 1:4 v/v de metanol-diclorometano, y el cloruro sódico se retiró por filtración. Se obtuvo ácido (R)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico 1 por cromatografía sobre una columna de gel de sílice equilibrada con 1:4 V/V de metanol-diclorometano.

20 **Etapa 2: Síntesis de éter de etomidato (Fig. 2).** Se añadieron diciclohexilcarbodiimida y *p*-dimetilaminopiridina a una mezcla compuesta por (R)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico y el alcohol deseado (en relaciones equimolares) en diclorometano anhidro (Fig. 2). Estos alcoholes se adquirieron en el mercado o se sintetizaron esencialmente como se describe por Bartlett y Rylander. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El precipitado se retiró por filtración y la solución transparente se aplicó a una columna de gel de sílice equilibrada con diclorometano. La elución con éter al 10 % en diclorometano dio el producto, que se purificó adicionalmente por cromatografía preparativa de capa fina con hexano-acetato de etilo, 1:1 v/v en una placa de gel de sílice de 1 mm de espesor. La identidad del producto se confirmó por espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

25 Los inventores utilizaron un sistema de nomenclatura para estos nuevos compuestos que se basó en cuatro criterios (Fig. 3). En primer lugar, la longitud de la cadena de carbono que une el éster lábil a la estructura de etomidato. Los análogos de etomidato tienen dos grupos metileno en esta cadena mientras que los análogos de metomidato tienen sólo uno. En segundo lugar, la identidad del grupo o grupos alifáticos (es decir, metilo, dimetilo, isopropilo o ciclopropilo). En tercer lugar, la ubicación específica del grupo alifático en la cadena de carbono (para ésteres etomidato con enlazadores de carbono compuestos por dos grupos metileno). El carbono inmediatamente adyacente al éster metabólicamente lábil se definió como el carbono α mientras que el más distante era el carbono β . Finalmente, la configuración enantiomérica del nuevo centro quiral (R o S) que resulta de la adición del nuevo grupo alifático.

35 **Medición de la potencia hipnótica *in vivo* y duración de la acción:** Las potencias hipnóticas de ésteres de etomidato, metomidato y etomidato se evaluaron en ratas usando un ensayo de pérdida de los reflejos de enderezamiento (LORR).¹² En resumen, la dosis deseada de hipnótico en dimetilsulfóxido o vehículo de solución salina se inyectó rápidamente a través del catéter venoso femoral seguido por un lavado con solución salina normal de 1 ml. Inmediatamente después de la inyección, las ratas se pusieron en decúbito supino. Se consideró que una rata tenía LORR si no se enderezó (sobre las cuatro patas) después de la administración del fármaco. Se utilizó un cronómetro para medir la duración de la LORR, que se definió como el tiempo transcurrido desde la inyección del fármaco hasta que el animal se enderezó espontáneamente por sí mismo. Para cada éster de etomidato, se determinó la DE₅₀ para LORR a partir de un conjunto de datos que poseía al menos 15 dosis utilizando el método de Waud.²⁰

40 **Semivida metabólica *in vitro* de los hipnóticos en la sangre de rata:** El día del estudio, se extrajo sangre entera de los catéteres venosos femorales de 3 ratas Sprague-Dawley (1-2 ml/rata), se anticoaguló inmediatamente con heparina (38 U), se agrupó y se almacenó sobre hielo. Se calentó una alícuota de 1 ml de sangre a 37 °C durante 5 minutos y se añadió hipnótico (de una solución madre 40 mM de dimetilsulfóxido) a una concentración final de 100 μ M. Después del tiempo de incubación deseado, se retiró una muestra de 150 μ l y la reacción metabólica se interrumpió con 150 μ l de acetonitrilo (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Se prepararon muestras de tiempo cero añadiendo 150 μ l de acetonitrilo a la sangre antes de añadir el hipnótico (de 4 mM en una solución madre de dimetilsulfóxido). Las muestras inactivadas se centrifugaron y el sobrenadante resultante se separó y se almacenó a -20 °C hasta que se analizó. Las concentraciones hipnóticas en muestras descongeladas se determinaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento usando un sistema Varian Prostar con una columna Proto 300 C18 de 4,6 x 250 mm (Nest Group, Southborough, MA) con el detector UV ajustado a 240 nm. Se usó un gradiente lineal de

acetonitrilo del 20 % al 45 % en agua con ácido trifluoroacético al 0,005% (Thermo Scientific, Rockford, IL) durante 20 minutos con un caudal de 1 ml/min. El límite inferior de cuantificación de este ensayo fue de 3 μ M y la precisión y exactitud fue <10 % a 10 μ M.

5 **Coefficientes de reparto de octanol:agua de ésteres de etomidato:** Se añadió 1 mg de cada hipnótico a 10 ml de agua tamponada con Tris 10 mM (pH 7,4) y 0,5 ml o 1 ml de octanol. La mezcla se agitó durante la noche y después se centrifugó para separar más completamente las fases orgánica y acuosa. Las concentraciones hipnóticas relativas en cada fase (es decir, el coeficiente de reparto) se determinaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento como se describe para la sangre.

10

Análisis estadístico: A menos que se indique otra cosa, los datos se indican como la media +/- DE. Los análisis estadísticos se hicieron usando Prism v5.0 para Macintosh (GraphPad Software, Inc. LaJolla, CA) o Igor Pro 6.1 (Wavemetrics Lake Oswego, OR).

15 **Resultados y análisis**

Actividad hipnótica de los ésteres de etomidato: Al administrarse como un bolo IV a ratas, todos los ésteres de etomidato produjeron una LORR rápidamente, dependiente de la dosis, y en las dosis más altas estudiadas, todas las ratas tuvieron LORR. Las DE50 para LORR variaron de $0,69 \pm 0,04$ mg/kg para metomidato de ciclopropilmetoxicarbonilo y de $9,6 \pm 1,9$ para metomidato de R-metil-metoxicarbonilo (**Figura 4 y Tabla 1**). Dos ratas murieron durante los estudios después de recibir un éster de etomidato. Uno había recibido una dosis de 20 mg/kg de metomidato de dimetilmetoxicarbonilo, que se determinó posteriormente que era 28 veces mayor que la DE50 para LORR. La otra rata murió después de recibir una dosis de 20 mg/kg de metomidato de R-isopropilmetoxicarbonilo.

25

Los inventores no encontraron una relación consistente entre la potencia de un éster de etomidato para producir LORR y su hidrofobicidad como se refleja por su coeficiente de reparto de octanol:agua (**Tabla 1**). Sin embargo, para los cuatro compuestos que existen como pares diastereoméricos (etomidato de α -metil-metoxicarbonilo, etomidato de β -metil-metoxicarbonilo, metomidato de metil-metoxicarbonilo y metomidato de isopropilmetoxicarbonilo), la potencia hipnótica fue mayor (la DE50 para LORR fue menor) para la forma S frente a la forma R. Esta diferencia fue mayor para los dos análogos de metomidato (las relaciones DE50 R/s de metomidato de metil-metoxicarbonilo y metomidato de isopropil-metoxicarbonilo fueron 2,7 y 3,0, respectivamente) frente a los dos análogos de etomidato (las relaciones DE50 R/S de etomidato de α -metil-metoxicarbonilo y etomidato de β -metil-metoxicarbonilo fueron 1,7 y 1,2 respectivamente).

35

Para los ésteres de etomidato representativos, la **Figura 4** representa la duración de LORR en función de la dosis de éster de etomidato en una escala semi-logarítmica. Demuestra que la duración de LORR aumentó aproximadamente linealmente con el logaritmo de la dosis de éster de etomidato. La pendiente de esta relación, que está inversamente relacionada con la tasa de depuración del fármaco del cerebro, varió de $1,0 \pm 0,3$ para etomidato de metoxicarbonilo a $12,1 \pm 1,1$ para metomidato de S-isopropilmetoxicarbonilo (**Tabla 1**).^{21,22} Para comparación, esta gráfica también muestra la misma relación para etomidato y metomidato, que tenía pendientes de $24 \pm 4,7$ y Y, respectivamente

40

Determinación in vitro de la semivida metabólica de ésteres de etomidato en sangre de rata. Para evaluar la susceptibilidad de cada éster de etomidato al metabolismo, se añadió cada compuesto a sangre de rata y se midió la reducción dependiente del tiempo de incubación en la concentración de éster de etomidato. Para los ésteres de etomidato representativos, la **Figura 5** muestra que la concentración de fármaco disminuyó con el tiempo de incubación en sangre de una manera aproximadamente de primer orden. Se pueden calcular las semividas metabólicas para doce de los catorce ésteres de etomidato. Sus semividas variaron de 0,14 min (IC del 95 %: 0,31-0,60 min) para etomidato de metoxicarbonilo a 8,7 min (IC del 95 %: 7,4-10,7 min) para el metomidato de dimetilmetoxicarbonilo (**Tabla 1**).

50

Sin embargo, en los casos de metomidato de metoxicarbonilo y metomidato de R-metil-metoxicarbonilo, el metabolismo fue tan rápido que sus concentraciones en sangre no pudieron cuantificarse usando la técnica de cromatografía líquida de alto rendimiento después de 10 s, el tiempo de incubación más corto. Basándose en el límite inferior de cuantificación, esto indica una semivida metabólica que es inferior a 2 s. Para la comparación, la **Figura 5** también muestra los datos de metabolismo para etomidato, que tenía una semivida metabólica calculada de 99 min (IC al 95 %: 81-126 min).

55

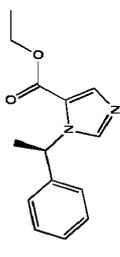
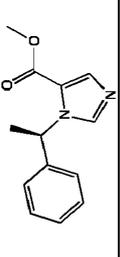
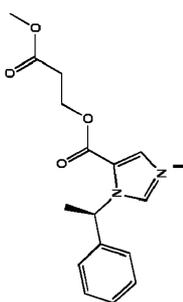
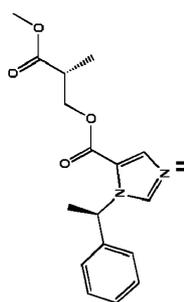
Al igual que con la potencia hipnótica, la tasa del metabolismo en sangre fue diastereoméricamente selectiva. Por ejemplo, la semivida metabólica del metomidato de S-isopropil-metoxicarbonilo era dos órdenes de magnitud mayor que para su forma R (**Tabla 1**). De forma similar, las semividas metabólicas del metomidato de S-metil-metoxicarbonilo y del etomidato de α -S-metil-metoxicarbonilo eran al menos cuatro veces más mayores que las de sus respectivas formas R. Sólo en el caso del etomidato de β -metil-metoxicarbonilo no hubo diferencia significativa

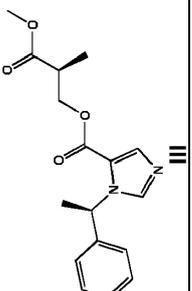
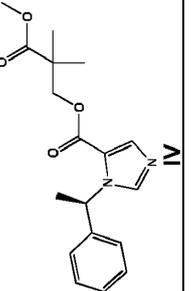
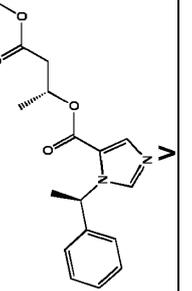
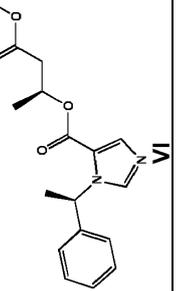
60

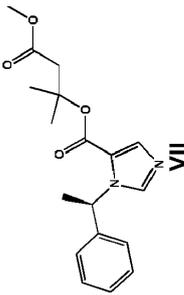
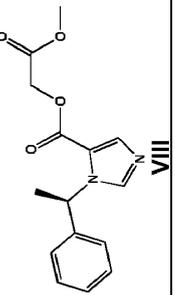
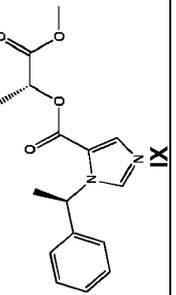
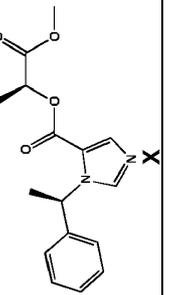
en las semividas metabólicas de las formas R y S. Los estudios actuales muestran que la introducción de grupos alifáticos cerca del resto de éster lábil del etomidato de metoxicarbonilo modifica la tasa de metabolismo *in vitro* del fármaco en la sangre de rata y la duración de acción *in vivo* y la potencia hipnótica en ratas. Además, si el grupo alifático se coloca inmediatamente adyacente al grupo carbonilo del resto éster, los efectos sobre el metabolismo *in vitro* y la potencia *in vivo* son diastereoméricamente selectivos, ya que cada forma R se metaboliza en la sangre más rápidamente y tiene una potencia hipnótica inferior a su forma S correspondiente.

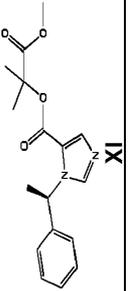
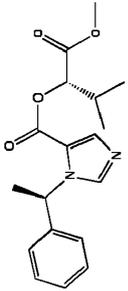
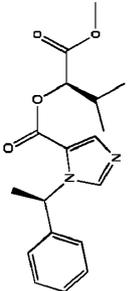
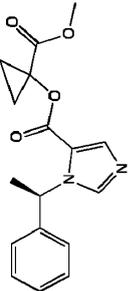
Las estructuras de los ésteres de etomidato descritos en este estudio se basan en la del etomidato de metoxicarbonilo, un análogo blando de etomidato que contiene un resto éster metabólicamente lábil que está unido al éster de etomidato a través de un espaciador sencillo de dos carbonos.¹² Se cree que este espaciador hace el éster inestable principalmente porque reduce la impedancia estérica que interfiere con la unión a esterasa del fármaco. El éster metabólicamente lábil es distinto del resto éster existente en el etomidato que está unido directamente al anillo de etomidato imidazol rígido y es un sustrato relativamente deficiente para la hidrólisis catalizada por esterasa como se evidencia por la semivida metabólica *in vitro* de etomidato largo (>1 hora) en la sangre de rata y la fracción de hígado humano s9 y una semivida de eliminación terminal *in vivo* de varias horas en seres humanos.^{12,23,24}

Tabla 1: Propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de etomidato, metomidato, metomidato y ésteres de etomidato.

Estructura Número	Nombre	DE50 ± DE mg/kg	Pendiente de duración frente a dosis log. ± DE min/(log mg/kg)	Semivida en sangre (IC al 95 %) min	Coefficiente de reparto de octanol/agua ± DE
	Etomidato	0,53 ± 0,17	24,6 ± 4,7	99 (81-126)	800 ± 180*
	Metomidato	0,73 ± 0,50	33,0 ± 3,9	143 (124-170)	380 ± 48
	Etomidato de metoxicarbonilo	5,3 ± 1,5	1,0 ± 0,3	0,41 (0,31-0,60)	190 ± 25
	Etomidato de α-(R)-metilmetoxicarbonilo	5,2 ± 0,5	2,6 ± 0,3	0,19 (0,17-0,22)	670 ± 120

Estructura Número	Nombre	DE50 ± DE mg/kg	Pendiente de duración frente a dosis log. ± DE min/(log mg/kg)	Semivida en sangre (IC al 95 %) min	Coefficiente de reparto de octanol/agua ± DE
	Etomidato de α-(S)-metil-metoxicarbonilo	3,1 ± 0,4	2,4 ± 0,3	0,76 (0,58-1,0)	530 ± 170
	Etomidato de α-dimetil-metoxicarbonilo	2,4 ± 1	9,8 ± 1,5	2,6 (1,9-4,2)	2240 ± 150
	Etomidato de β-(R)-metil-metoxicarbonilo	3,5 ± 0,6	2,9 ± 0,8	0,91 (0,76-1,1)	500 ± 24
	Etomidato de β-(S)-metil-metoxicarbonilo	2,9 ± 0,3	2,0 ± 0,5	0,72 (0,56-0,98)	484 ± 12

Estructura Número	Nombre	DE50 ± DE mg/kg	Pendiente de duración frente a dosis log. ± DE min/(log mg/kg)	Semivida en sangre (IC al 95 %) min	Coefficiente de reparto de octanol/agua ± DE
	Etomidato de β-dimetilmetoxicarbonilo	1,9 ± 0,3	11,9 ± 0,6	23,4 (19,6-28,9)	1580 ± 40
	Metomidato de metoxicarbonilo	11,1 ± 0,8	1,6 ± 0,4	<0,03	159 ± 15
	Metomidato de (R)-metilmetoxicarbonilo	9,6 ± 1,9	4,6 ± 0,7	<0,03	380 ± 15
	Metomidato de (S)-metilmetoxicarbonilo	3,5 ± 0,4	1,9 ± 0,2	0,14 (0,08-0,62)	330 ± 16

Estructura Número	Nombre	DE50 ± DE mg/kg	Pendiente de duración frente a dosis log. ± DE min/(log mg/kg)	Semivida en sangre (IC al 95 %) min	Coefficiente de reparto de octanol/agua ± DE
 XI	Metomidato de dimetil-metoxicarbonilo	0,72 ± 0,16	9,6 ± 0,8	8,7 (7,4-10,7)	660 ± 110
 XII	Metomidato de (R)-isopropil-metoxicarbonilo	3,6 ± 0,8	6,6 ± 1,3	0,15 (0,15-0,16)	3830 ± 310
 XIII	Metomidato de (S)-isopropil-metoxicarbonilo	1,2 ± 0,19	12,1 ± 1,1	15,5 (11,6-23,1)	2860 ± 67
 XIV	Metomidato de ciclopropil-metoxicarbonilo	0,69 ± 0,04	6,9 ± 0,5	0,57 (0,49-0,68)	420 ± 11

* De Pejo y col.⁸

Metabolismo *in vitro* en sangre de rata. Los inventores escogieron sangre para medir las estabildades metabólicas de los ésteres de etomidato ya que la sangre de rata tiene una actividad esterasa relativamente alta y se cree que es un sitio importante (pero no exclusivo) del metabolismo de etomidato y etomidato de metoxicarbonilo.^{25,26} Con el fin de reducir la tasa de hidrólisis del éster y prolongar la duración de la acción hipnótica, los inventores añadieron impedimento estérico añadiendo grupos alifáticos en el espaciador de dos carbonos de etomidato de metoxicarbonilo. Esta estrategia se basó en estudios previos que demostraron que la presencia de grupos químicos voluminosos cerca de restos de ésteres metabólicamente lábiles puede ralentizar la tasa de hidrólisis del éster.^{15,27-29} En algunos casos, los inventores también acortaron la longitud del espaciador de dos carbonos a uno, formando metomidato en lugar de análogos de etomidato, y descubrieron que esto aceleró el metabolismo en la sangre de rata. Por ejemplo, la semivida metabólica del etomidato de metoxicarbonilo en sangre de rata es de 20 s, mientras que la del metomidato de metoxicarbonilo es de menos de 2 s. De forma análoga, las semividas metabólicas de las formas R y S del etomidato de α -R-metil-metoxicarbonilo son al menos cuatro veces mayores que las formas R y S respectivas de metomidato de R-metil-metoxicarbonilo. Esto era contrario a lo que se esperaría normalmente, ya que se prevé que el espaciador más corto introduzca un mayor impedimento estérico porque lleva al éster lábil más próximo al anillo de imidazol rígido. Sin embargo, el espaciador más corto también reduce (a un único carbono) la distancia entre el grupo carbonilo del resto éster lábil y el oxígeno del éster estable (**Figura 1**). Tal proximidad puede permitir que el átomo de oxígeno, que es electronegativo, retire más eficazmente la densidad de electrones del carbono de carbonilo y, de este modo, promueva el ataque nucleófilo por esterases. Se cree que este mecanismo explica por qué un átomo de cloro situado de forma similar, que también es electronegativo, aumenta la tasa de hidrólisis del éster de acetato 40 veces.³⁰

Los inventores también descubrieron que para tres de los cuatro pares diastereoméricos, la forma R se metabolizó en sangre de rata significativamente más rápido que la forma S. El único par diastereomérico que no pudo demostrar una alta selectividad fue etomidato de metil-metoxicarbonilo. Este también fue el único par en el que el grupo alifático no se encuentra inmediatamente adyacente al resto de éster lábil, lo que sugiere que el metabolismo de éster de etomidato en la sangre es mucho más estereoselectivo cuando el centro quiral está más próximo al éster. El metabolismo estereoselectivo en sangre que los inventores observaron con los ésteres de etomidato es reminiscente de (pero mayor que) el indicado previamente para esmolol.³¹ En esos estudios, la sangre de diferentes especies (por ejemplo, ratas y perros) exhibió una selectividad diferencial para los dos enantiómeros de esmolol y la sangre humana no mostró ninguna selectividad en absoluto.

Potencia hipnótica *in vivo* en ratas. La adición de grupos alifáticos en el espaciador aumentó la hidrofobicidad del éster de etomidato y alteró la potencia hipnótica del éster de etomidato *in vivo*. Sin embargo, en violación de la Regla de Meyer-Overton, el aumento de la hidrofobicidad no se relacionó con el aumento de la potencia, lo que implica que las interacciones entre ésteres de etomidato y su diana molecular pertinente (presumiblemente el receptor de ácido γ -aminobutírico) son estructuralmente específicas. Se han hecho previamente conclusiones análogas para análogos de propofol.³² Los datos presentados en el presente documento también sugieren que la potencia hipnótica puede ser modestamente diastereoméricamente selectiva ya que todas las formas R de los ésteres de etomidato tenían potencias hipnóticas modestamente inferiores a sus respectivas formas S. Sin quedar ligado a la teoría, esto puede ser resultado de sus potencias intrínsecas inferiores (es decir, potencias en el receptor de ácido γ -aminobutírico) o de su metabolismo más rápido. Esto último puede ser importante si el metabolismo ultra-rápido en sangre disminuye la concentración de fármaco que llega al cerebro después de la inyección por bolo.

Inesperadamente, cuatro compuestos (metomidato de dimetilmetoxicarbonilo, metomidato de ciclopropilmetoxicarbonilo, metomidato de ciclobutilmetoxicarbonilo y metomidato de ciclopentilmetoxicarbonilo) tenían potencias que eran casi un orden de magnitud mayor que la del etomidato de metoxicarbonilo y similares a las del etomidato. También se determinó que los dos primeros de estos compuestos poseían semividas metabólicas *in vitro* intermedias entre las del etomidato de metoxicarbonilo y el etomidato, y los cuatro compuestos exhibieron duraciones de acción *in vivo* intermedias entre las de etomidato de metoxicarbonilo y etomidato.

El etomidato de metoxicarbonilo es el análogo de etomidato rápidamente metabolizado prototipo; sin embargo, los estudios preliminares sugieren que puede ser demasiado corto para algunos usos clínicos. Los inventores plantearon que la tasa metabólica y la duración de acción del etomidato de metoxicarbonilo podían reducirse sistemáticamente y su utilidad clínica mejorarse mediante la incorporación de grupos alifáticos específicos en la molécula para proteger estéricamente su resto éster de la hidrólisis catalizada por esterasa. Para probar esta hipótesis, los inventores diseñaron, sintetizaron y estudiaron una serie de análogos de etomidato de metoxicarbonilo (ésteres de etomidato) que contenían diversos grupos protectores alifáticos.

Se sintetizaron ésteres de etomidato y se midieron sus potencias hipnóticas y duraciones de acción después de la administración de un bolo en ratas usando un ensayo de pérdida de los reflejos de

enderezamiento. Se determinaron por cromatografía los coeficientes de reparto octanol:agua de éster de etomidato y las semividas metabólicas en sangre de rata agrupada.

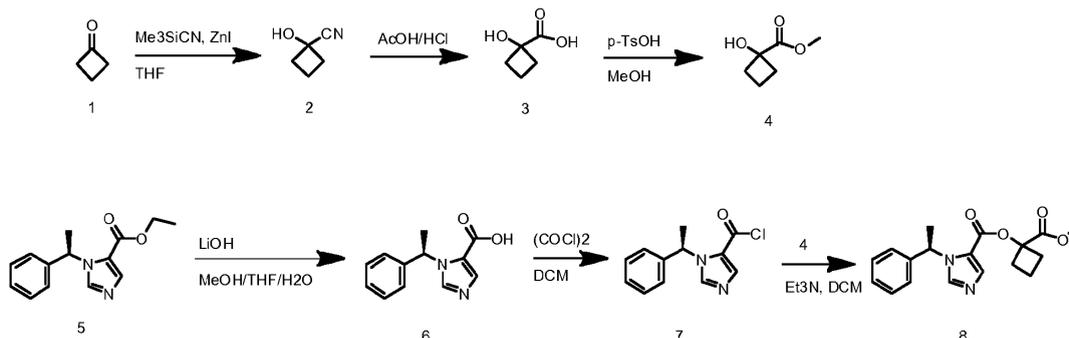
- 5 Los ésteres de etomidato produjeron hipnosis rápidamente y de una manera dependiente de la dosis. Las DE50 para la pérdida de los reflejos de enderezamiento variaron de $0,69 \pm 0,04$ mg/kg para el metomidato de ciclopropilmetoxicarbonilo a $9,6 \pm 1,9$ para el metomidato de R-metil-metoxicarbonilo y no se correlacionaron con los coeficientes de reparto de octanol:agua. La pendiente de una gráfica de la duración de la pérdida de los reflejos de enderezamiento frente al logaritmo de la dosis de éster de etomidato varió 12 veces entre los ésteres de etomidato, lo que implicaba tasas de depuración cerebral muy diferentes. Las semividas metabólicas *in vitro* del éster de etomidato variaron en más de un orden de magnitud y fueron diastereoméricamente selectivas. Por lo tanto, la adición de grupos protectores alifáticos adyacentes al resto éster lábil de ésteres de etomidato puede usarse para optimizar sus potencias hipnóticas, duraciones de acción y velocidades de metabolismo.
- 10
- 15 Por consiguiente, los datos presentados en este estudio muestran que la adición de grupos alifáticos adyacentes al resto éster lábil de ésteres de etomidato puede usarse para optimizar sus potencias hipnóticas, duraciones de acción y velocidades de metabolismo. La introducción de grupos alifáticos cerca de un éster metabólicamente lábil del éster de etomidato modifica la velocidad de metabolismo del fármaco en la sangre y la duración de la acción y la potencia hipnótica en las ratas. Además, los efectos de estos grupos son enantioméricamente selectivos.
- 20

Ejemplo 2.

Síntesis de compuestos

25

Preparación del Compuesto 8:



- 30 A una solución de **1** (700 mg, 10 mmol) en THF (50 ml) se le añadieron Me_3SiCN (1,39 g, 14 mmol) y ZnI (90 mg, 0,28 mmol). Después de agitar durante 24 h a TA, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 sat., agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10:1 a 3:1 de hexano/EtOAc) para dar **2** (530 mg, 55 %).
- 35

Una solución de **2** (533 mg, 5,5 mmol) en AcOH (25 ml) y HCl conc. (25 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1 a 5:1 de DCM/MeOH) para dar **3** (510 mg, 80 %).

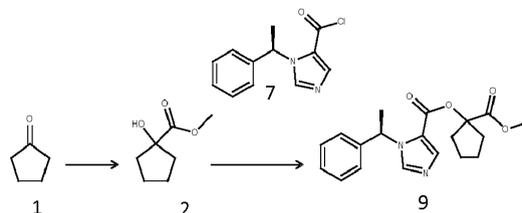
- 40 Una solución de **2** (500 mg, 4,3 mmol) en MeOH (10 ml) y p-TsOH (100 mg) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (3:1 de hexano/EtOAc) para dar **4** (206 mg, 37 %).

- 45 A una solución de **5** (12,2 g, 50 mmol) en MeOH/THF (1:1) (150 ml) se le añadió LiOH acuoso (2 N, 200 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después de la eliminación de MeOH/THF, la fase acuosa resultante se lavó con éter, se acidificó con HCl diluido (pH = 4), y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se solidificó y se filtró para producir el ácido correspondiente **6** (10,8 g, 81 %).
- 50

- A una solución de **6** (285 mg, 1,32 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió gota a gota $(\text{COCl})_2$ (350 μl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción controlada por HPLC. Después, la mezcla de reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente tres veces por tolueno anhidro. El producto en bruto **7** se secó a bomba de alto vacío durante 3 h antes de usarse para la siguiente etapa directamente sin almacenamiento.
- 55

A una solución de **7** de la Etapa 5 (1,32 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió **4** (200 mg) en 5 ml de DCM seguido de Et₃N (800 µl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (3:1 a 1:1 de hexano/EtOAc) para dar **8** (45 mg, 10,4 %). LCMS ES⁺ [M+1] = 329. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,35-7,42 (m, 3H), 7,22-7,29 (m, 2H), 6,35 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,75 - 2,79 (m, 2H), 2,4-2,47 (m, 2H), 2,07- 2,11 (m, 2H), 1,92 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,5-1,54 (m, 2H).

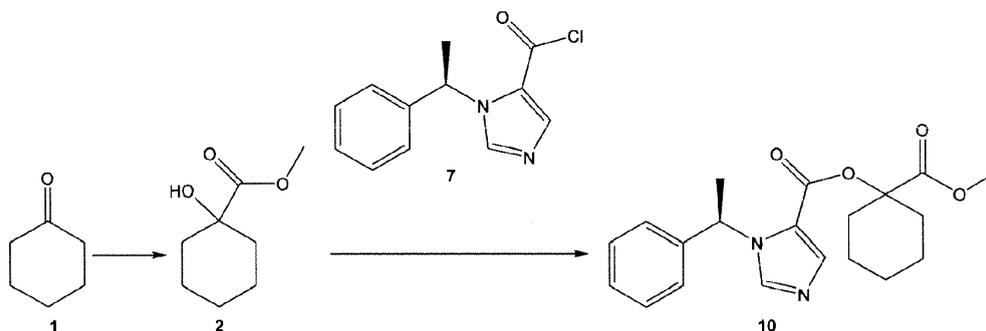
Preparación del Compuesto 9:



Una solución de metabisulfato sódico (4,84 g, 0,025 mol) en agua destilada (20 ml) se añadió durante 45 min a una mezcla agitada de ciclopentanona **1** (3,45 g, 0,041 mol), cianuro potásico (3,3 g, 0,051 mol), y agua (20 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 6 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y los productos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar 3,6 g de α-hidroxyciclopentanocarbonitrilo en forma de un aceite. El aceite se disolvió en ácido acético (12,5 ml) y la solución se diluyó con HCl concentrado (37,5 ml). La solución se calentó a reflujo durante 3 h y se concentró para dar un residuo oleoso que se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un residuo oleoso que solidificó después de un periodo de reposo para dar 4,1 g de ácido α-hidroxyciclopentanocarboxílico. Este material se disolvió en MeOH (50 ml) y se trató con ácido sulfúrico concentrado (1 gota). La solución se calentó a reflujo durante 12 h y se concentró para dar un residuo oleoso que se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución al 5 % de bicarbonato sódico (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice (Hexanos al 80 %/EtOAc al 20 %) para dar éster metílico del ácido α-hidroxyciclopentanocarboxílico **2** (3,66 g) en forma de un aceite incoloro transparente.

Una solución de **2** (265 mg, 1,8 mmol) en piridina seca (10 ml) se calentó a 80 °C y una solución de **3** (243 mg, 0,9 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se añadió gota a gota durante un periodo de 1 hora usando una bomba de jeringa. La suspensión resultante se evaporó y se diluyó con HCl 1 N (30 ml) y EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un residuo oleoso que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Hexanos al 60 %/EtOAc al 40 %) para dar **9** en forma de un aceite: (140 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,71-1,79 (4H, m), 1,81-1,91 (3H, d, J = 3,1 Hz), 2,01-2,17 (2H, m), 2,19-2,39 (2H, m), 3,61 (3H, s), 6,27 (1H, m), 7,13-7,19 (2H, m), 7,22-7,37 (3H, m), 7,72 (1H, s), 7,81 (1H, s). LCMS (fase móvil: 2 %-98 % de Acetonitrilo-Agua-ácido al fórmico 0,1 %): la pureza es > 95 %, Tr = 2,5 min; MS Calc.: 342; MS Encontrado: 343 (M+1).

Preparación del Compuesto 10:

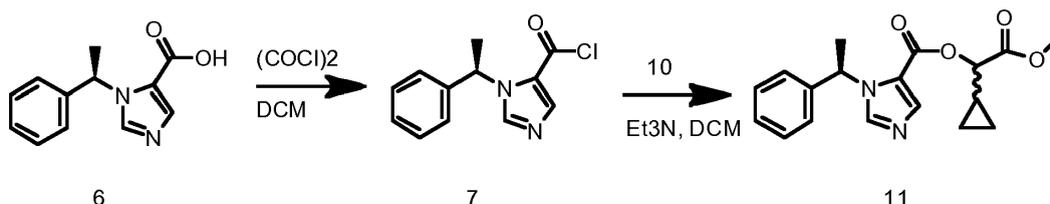
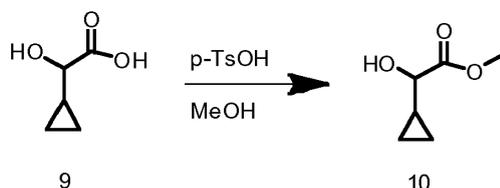


Se añadió una solución de metabisulfato sódico (4,84 g, 0,025 mol) en agua destilada (20 ml) durante 30 min a una mezcla agitada de ciclohexanona **1** (4,02 g, 0,041 mol), cianuro potásico (3,3 g, 0,051 mol), y agua (20 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 8 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y los productos orgánicos se secaron (MgSO₄), y se concentraron para dar 3,8 g de α-hidroxyciclohexanocarbonitrilo en forma de un aceite. El aceite se disolvió en ácido acético (12,5 ml) y la solución se diluyó con HCl concentrado (37,5 ml). La solución se calentó a reflujo durante 6 horas y se concentró para dar un residuo oleoso que se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un sólido. El sólido se lavó con hexanos (25 ml) y se

filtró para dar 2,84 g de ácido α -hidrox ciclohexanocarboxílico. Este material se disolvió en MeOH (50 ml) y se trató con ácido sulfúrico concentrado (1 gota). La solución se calentó a reflujo durante 16 horas y se concentró para dar un residuo oleoso que se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución al 5 % de bicarbonato sódico (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice (Hexanos al 80 %/EtOAc al 20 %) para dar éster metílico del ácido α -hidrox ciclohexanocarboxílico **2** (2,71 g) en forma de un aceite incoloro transparente.

Una solución de **2** (350 mg, 2,2 mmol) en piridina seca (10 ml) se calentó a 80 °C y se añadió gota a gota una solución de **7** (300 mg, 1,1 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) durante un periodo de 1 hora usando una bomba de jeringa. La suspensión resultante se evaporó y se diluyó con HCl 1 N (30 ml) y EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para dar un residuo oleoso que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Hexanos al 60 %/EtOAc al 40 %) para dar **10** en forma de un aceite: (161 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,21-1,38 (2H, m), 1,42-1,78 (4H, m), 1,79-1,85 (1H, m), 1,85 (3H, d, $J = 2,7$ Hz), 3,05-3,28 (3H, m), 3,58 (3H, s), 6,25 (1H, m), 7,13-7,18 (2H, m), 7,23-7,39 (3H, m), 7,71 (1H, s), 7,82 (1H, s). LCMS (fase móvil: 2 % - 98 % de Acetonitrilo-Agua-ácido fórmico al 0,1 %): la pureza es > 95 %, Tr = 2,1 min; MS Calc.: 356; MS Encontrado: 357 (M+1).

Preparación del Compuesto 11:

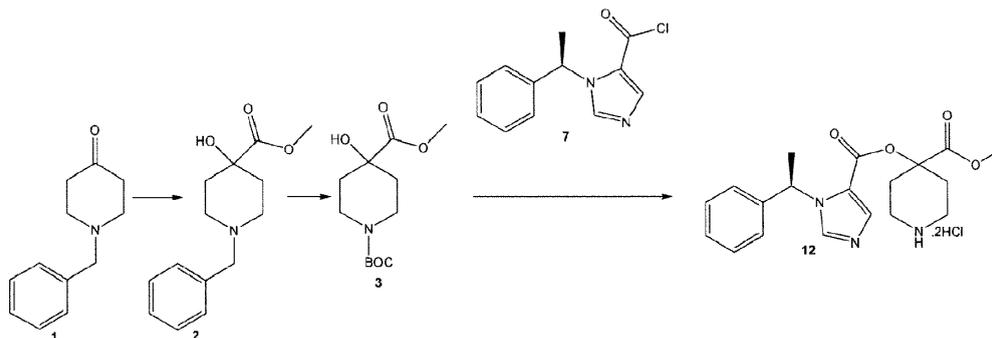


Una solución de **9** (500 mg, 4,3 mmol) en MeOH (10 ml) y p-TsOH (100 mg) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (3:1 de hexano/EtOAc) para dar **10** (182 mg, 33 %).

A una solución de **6** (216 mg, 1 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió gota a gota $(\text{COCl})_2$ (150 μl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción controlada por HPLC. Después, la mezcla de reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente tres veces por tolueno anhidro. El producto en bruto **7** se secó una bomba de alto vacío durante 3 h antes de usarse para la siguiente etapa directamente sin almacenamiento.

A una solución de **7** de la Etapa 5 (1 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió **10** (156 mg, 1,2 equiv.) en 5 ml de DCM seguido de Et_3N (400 μl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (3:1 a 1:1 de hexano/EtOAc) para dar **11** (203 mg, 61 %). LCMS ES^+ [M+1] = 329.

Preparación del Compuesto 12:

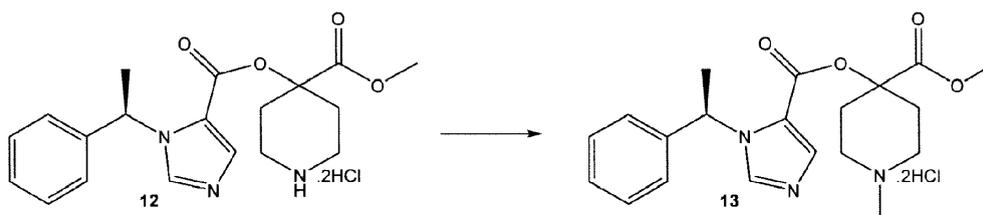


Se añadió una solución de metabisulfato sódico (14,5 g, 0,075 mol) en agua destilada (60 ml) durante 2 h a una mezcla agitada de **1** (23,2 g, 123 mmol), cianuro potásico (9,9 g, 153 mmol), y agua (60 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y los productos orgánicos se secaron (MgSO₄), y se concentraron para dar un aceite que solidificó lentamente después de un periodo de reposo a TA. El sólido ceroso se trituró con hexanos-éter (9:1) y se filtró para dar 14,9 g de la cianohidrina correspondiente. Este sólido se disolvió en ácido acético (25 ml) y la solución se diluyó con HCl concentrado (75 ml). La solución se calentó a reflujo durante 3 horas y se concentró para dar una masa sólida. A la masa sólida se le añadió tolueno (100 ml) y la mezcla se evaporó. Este proceso se repitió una vez más. El sólido resultante después se diluyó con MeOH (100 ml) y se trató con ácido sulfúrico concentrado (3,4 g). La solución se calentó a reflujo durante 12 horas y se concentró para dar un residuo oleoso que se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 60 %/EtOAc al 40 %) para dar **2** (11,2 g) en forma de un aceite de color ámbar.

Este aceite **2** (11,2 g) se disolvió en MeOH (40 ml), se trató con Pd-C (5 %, 1,5 g), ácido acético (2,7 g), y después se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 344,74 kPa (50 psi) durante 2 horas. La suspensión se filtró a través de una capa de celite y se concentró para dar un residuo oleoso. El aceite se disolvió en EtOAc (50 ml), y la solución se trató con una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La mezcla se agitó vigorosamente y se añadió gota a gota dicarbonato de di-terc-butilo (19,6 g, 90 mmol) en forma de una solución en EtOAc (20 ml). La mezcla continuó en agitación durante 2 horas y los productos orgánicos se separaron, se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice para dar 11 g de **3** en forma de un aceite.

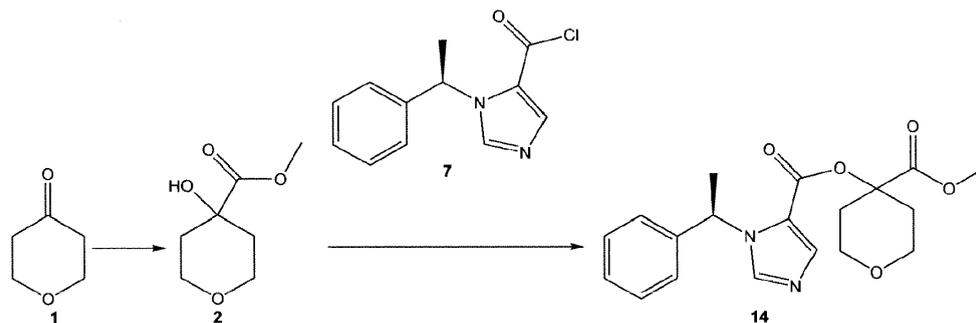
Una solución de **3** (1,5 g, 5,8 mmol) en piridina seca (25 ml) se calentó a 80 °C y se añadió gota a gota una solución de **3** (1 g, 3,6 mmol) en diclorometano anhidro (25 ml) durante un periodo de 2 horas usando una bomba de jeringa. La suspensión resultante se evaporó y se diluyó con HCl 1 N (30 ml) y EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un residuo oleoso que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Hexanos al 60 %/EtOAc al 40 %) para dar un aceite que se disolvió en EtOAc (5 ml) y la solución resultante se añadió a una solución agitada vigorosamente de HCl en dioxano (4 N, 3 ml). La suspensión se agitó durante 1 hora a TA y el sólido se filtró, se lavó con éter y se secó para dar **12** en forma de la sal diclorhidrato, un sólido de color blanco (850 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,85 (3H, d, J = 2,9 Hz), 2,01-2,25 (4H, m), 2,96-3,27 (4H, m), 3,47 (3H, s), 6,21 (1H, m), 7,18-7,22 (2H, m), 7,23-7,41 (3H, m), 8,61 (1H, s), 9,31 (1H, s). LCMS (fase móvil: 2 % - 98 % de Acetonitrilo-Agua-ácido fórmico al 0,1 %): la pureza es > 99 %, Tr = 0,66 min; MS Calc.: 357; MS Encontrado: 358 (M+1)

Preparación del Compuesto 13:



A una solución de diclorhidrato **12** (500 mg, 1,2 mmol) en CH₃CN (5 ml) se le añadió paraformaldehído (360 mg, 12 mmol) y la suspensión se dejó en agitación durante 30 minutos. Después, se añadió NaCNBH₃ (189 mg, 3 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La solución se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con a una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y después se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc) para dar 107 mg de **13** en forma de un aceite. Este material se disolvió en EtOAc (2 ml) y se añadió gota a gota a una solución agitada de HCl en dioxano (4 N, 1 ml). La suspensión se agitó durante 1 hora y los sólidos se filtraron y se secaron para dar 98 mg de **13** en forma del diclorhidrato. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 1,91 (3H, d, J = 1,7 Hz), 2,19-2,41 (4H, m), 2,76 (3H, d, J = 1,2 Hz), 3,05-3,26 (2H, m), 3,28-3,61 (2H, m), 3,49 (3H, s), 6,23 (1H, m), 7,21-7,24 (2H, m), 7,25-7,39 (3H, m), 8,49 (1H, s), 9,31 (1H, s). LCMS (fase móvil: 2 % - 98 % de Acetonitrilo-Agua - ácido fórmico al 0,1 %): la pureza es > 98 %, MS Calc.: 371; MS Encontrado: 372 (M+1)

Preparación del Compuesto 14:



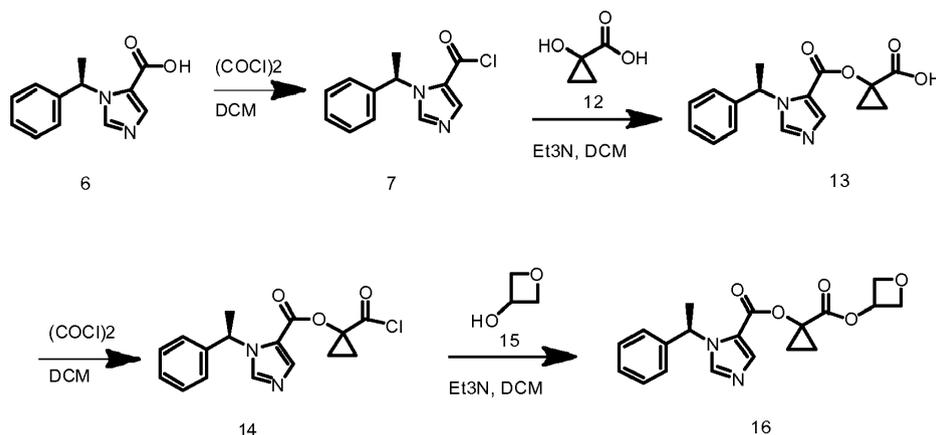
5 A una solución enfriada (0 °C) de NaCN (25 g, 500 mmol) en agua (75 ml) se le añadió gota a gota mediante una bomba de jeringa una solución de **1** (5 g, 50 mmol) en HCl concentrado (450 g) en el transcurso de 2 horas manteniendo la temperatura a 0 °C. La solución resultante se dejó en agitación durante 16 horas más a TA y el pH se ajustó a 4 usando HCl concentrado. La suspensión resultante se extrajo con éter (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un aceite, que se disolvió en ácido acético (25 ml) y se diluyó con HCl concentrado (75 ml). La solución se calentó a

 10 reflujo durante 6 horas y se concentró para dar un residuo oleoso que se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con una solución de bicarbonato sódico (5 %), se secó (MgSO₄), y se concentró para dar un residuo oleoso que se disolvió en MeOH (50 ml) y se trató con ácido sulfúrico concentrado (3 gotas). La solución se calentó a reflujo durante 12 horas y se concentró para dar un residuo oleoso que se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución al 5 % de bicarbonato sódico (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 70 %/EtOAc al 30 %) para dar **2** (2,8 g) en forma de un aceite incoloro transparente.

20 Una solución de **2** (500 mg, 3,1 mmol) en piridina seca (15 ml) se calentó a 80 °C y se añadió gota a gota una solución de **7** (423 mg, 1,6 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) durante 1 hora usando una bomba de jeringa. La suspensión resultante se evaporó y se diluyó con HCl 1 N (50 ml) y EtOAc (80 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un residuo oleoso que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 60 %/EtOAc al 40 %) para dar **14** en forma de un aceite: (330 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,82 (3H, d, J = 5,2 Hz), 2,00-2,27 (4H, m), 3,58 (3H, s), 3,61-3,94 (4H, m), 6,25 (1H, m), 7,13-7,19 (2H, m), 7,21-7,39 (3H, m), 7,78 (1H, s), 7,82 (1H, s). LCMS (fase móvil: 2 % - 98 % de Acetonitrilo-Agua - ácido fórmico al 0,1 %): la pureza es > 95 %, Tr = 3,1 min; MS Calc.: 358; MS Encontrado: 359 (M+1)

Preparación del Compuesto 16:

30



35 A una solución de **6** (648 mg, 3 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió gota a gota (COCl)₂ (400 µl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción controlada por HPLC. Después, la mezcla de reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente tres veces por tolueno anhidro. El producto en bruto **7** se secó una bomba de alto vacío durante 3 h antes de usarse para la siguiente etapa directamente sin almacenamiento.

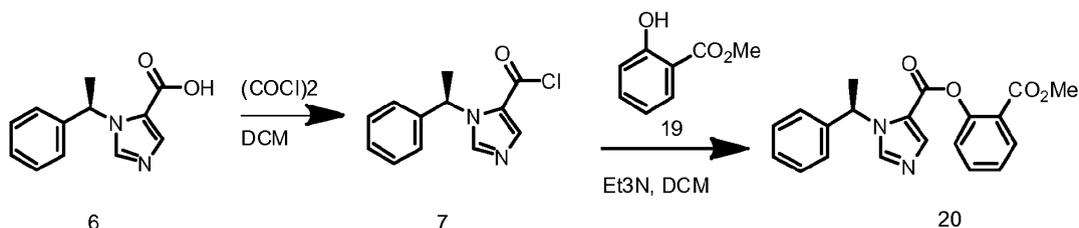
40 A una solución de **7** de la Etapa 5 (3 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió **12** (203 mg, 1 equiv.) seguido de Et₃N (400 µl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 a 0:1 de

hexano/EtOAc) para dar **13** (375 mg, 42 %).

A una solución de **13** (250 mg, 0,83 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió gota a gota $(\text{COCl})_2$ (100 μl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción controlada por HPLC. Después, la mezcla de reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente tres veces por tolueno anhidro. El producto en bruto **14** se secó una bomba de alto vacío durante 3 h antes de usarse para la siguiente etapa directamente sin almacenamiento.

A una solución de **14** de la Etapa 3 (0,83 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió **15** (20 mg) seguido de Et_3N (100 μl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 a 0:1 de hexano/EtOAc) para dar **16** (65 mg, 22 %). LCMS ES⁺ [M+1] = 366. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,35-7,41 (m, 3H), 7,20-7,29 (m, 2H), 6,37 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 5,32 - 5,46 (m, 1H), 4,81 - 4,85 (m, 2H), 4,48 - 4,51 (m, 2H), 1,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,6-1,67 (m, 2H), 1,32-1,35 (m, 2H).

Preparación del Compuesto 20:



A una solución de **6** (216 mg, 1 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió gota a gota $(\text{COCl})_2$ (150 μl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción controlada por HPLC. Después, la mezcla de reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente tres veces por tolueno anhidro. El producto en bruto **7** se secó una bomba de alto vacío durante 3 h antes de usarse para la siguiente etapa directamente sin almacenamiento.

A una solución de **7** de la Etapa 1 (1 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió **19** (117 μl) en 5 ml de DCM seguido de Et_3N (420 μl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (3:1 a 1:1 de hexano/EtOAc) para dar **20** (265 mg, 88 %). LCMS ES⁺ [M+1] = 301. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,35-7,41 (m, 3H), 7,20-7,29 (m, 2H), 6,37 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 5,32 - 5,46 (m, 1H), 4,81 - 4,85 (m, 2H), 4,48 - 4,51 (m, 2H), 1,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,6-1,67 (m, 2H), 1,32-1,35 (m, 2H).

Ensayos in vivo

Animales: Los animales se alojaron en una sala dedicada en el vivero de VivoPath Inc., localizado en Redstone Center, 55 Union Street, Worcester, MA. El alojamiento y los cuidados fueron como se especifica en la Ley del Bienestar Animal del USDA (9 CFR, Partes 1, 2, y 3) y como se describe en la *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* del National Research Council. Las condiciones ambientales de las sales de alojamiento se ajustan en os siguientes intervalos: temperatura: 70 ± 7 °F (22 ± 4 °C), humedad: 50 ± 20 %, ciclo de luz: ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad - luces encendidas a las 7 am y apagadas a las 7 pm., cambios de aire: diez o más cambios de aire por hora con aire fresco al 100 %. El peso de los animales se midió antes de la primera dosis en cada día experimental.

Ratones: Se adquirieron ratones ICR adultos (20-30 g) en Harlan (South Easton, MA). Los fármacos se administraron en forma de inyección en bolo intravenoso en una vena de la cola.

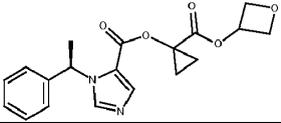
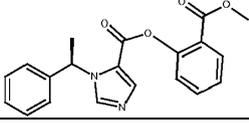
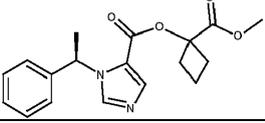
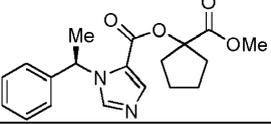
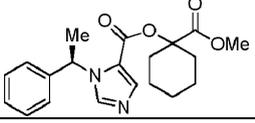
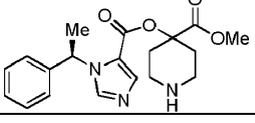
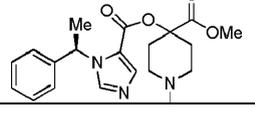
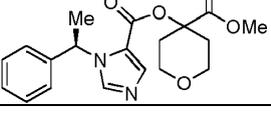
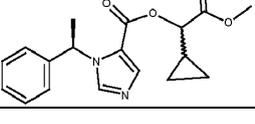
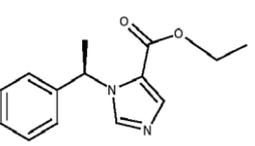
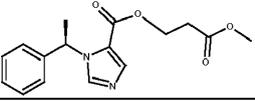
Ratas: Se adquirieron ratas macho adultas Sprague-Dawley (225-300 g) en Harlan (South Easton, MA). Los fármacos se administraron en forma de una inyección en bolo intravenoso a través de un catéter venoso yugular pre-implantado por el proveedor antes de la entrega de los animales a la instalación de cuidado de los animales.

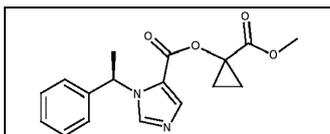
Ensayo farmacológico: Los fármacos se prepararon en dimetilsulfóxido/solución salina o vehículo de solución salina o solución de hidroxipropil- β -ciclodextrina (20 % en agua, pH 7,0) y se administraron en forma de una inyección de bolo intravenoso. Los animales recibieron 1-4 dosis del fármaco o fármacos durante un día experimental, en dosis ascendentes o diferentes fármacos. Las dosis se administraron a intervalos iguales a la mayor duración de 1 h o 10 veces la duración de los efectos sedantes/hipnóticos aparentes de la dosis anterior. Las propiedades sedantes/hipnóticas de los fármacos se evaluaron observando a las ratas, variando desde excitación leve, sedación leve aparente debido a actividad

reducida, y sedación moderada hasta hipnosis reflejada por pérdida del reflejo de enderezamiento (LORR, capacidad de colocar las patas traseras y delanteras debajo del cuerpo, así como una atenuación/pérdida de reflejos nociceptivos).

- 5 **Resultados:** Los resultados de los ensayos *in vivo* de análogos de etomidato novedosos representativos se muestran en la Tabla 2, a continuación, y se ilustran en las Figuras 6 y 7, en comparación con etomidato y otros análogos. Para los ésteres de etomidato representativos, las Figuras 6 y 7 representan la duración de LORR en función de la dosis de éster de etomidato en una escala semi-logarítmica en ratones y ratas, respectivamente. Demuestran que la duración de LORR aumentó aproximadamente
- 10 linealmente con el logaritmo de la dosis de éster de etomidato. La pendiente de esta relación fue de aproximadamente 1,0 para etomidato de metoxicarbonilo en ratones y ratas. Para el etomidato, la pendiente fue de aproximadamente 10 en ratones y 24 en ratas. El metomidato de ciclopropil-MOC mostró dependencia de la dosis intermedia, con una pendiente de aproximadamente 7 en ratones y 10 en ratas. El metomidato de ciclobutil-MOC mostró una dependencia de la dosis similar, con una pendiente de
- 15 aproximadamente 7 en ratones y 5 en ratas.

Tabla 2

Estructura	Respuesta de ratón	Respuesta de rata
	<ul style="list-style-type: none"> • Si efecto a 4 mg/kg IV 	<ul style="list-style-type: none"> • No ensayado
	<ul style="list-style-type: none"> • Excitación leve sin sedación a 2, 4 u 8 mg/kg IV 	<ul style="list-style-type: none"> • No ensayado
	<ul style="list-style-type: none"> • Sedación/hipnosis inducida a 2, 4 y 8 mg/kg IV • DE₅₀ ~1-2 mg/kg • Véase la Figura 6 	<ul style="list-style-type: none"> • Sedación/hipnosis inducida a 1, 2, 4 y 8 mg/kg IV • DE₅₀ ~1 mg/kg • Véase la Figura 7
	<ul style="list-style-type: none"> • No ensayado 	<ul style="list-style-type: none"> • Sedante a 1 y 2 mg/kg, con patas traseras hacia fuera pero cabeza y patas delanteras móviles • Hipnótico a 4 y 8 mg/kg, acción muy duradera
	<ul style="list-style-type: none"> • No ensayado 	<ul style="list-style-type: none"> • Sedante levemente a 4 mg/kg • Hipnótico a 8 mg/kg - acción profunda y duradera
	<ul style="list-style-type: none"> • No ensayado 	<ul style="list-style-type: none"> • Sin efecto evidente a 4, 8 y 16 mg/kg
	<ul style="list-style-type: none"> • No ensayado 	<ul style="list-style-type: none"> • Sin efecto evidente a 4, 8 y 16 mg/kg
	<ul style="list-style-type: none"> • No ensayado 	<ul style="list-style-type: none"> • Levemente sedante a 16 mg/kg • Sedación de acción corta más profunda a 32 mg/kg
	<ul style="list-style-type: none"> • Sedación/hipnosis inducida a 8, 16 y 32 mg/kg IV • DE₅₀ ~8 mg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> • No ensayado
<p>Etomidato</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Sedación/hipnosis inducida a 2 y 4 mg/kg IV • DE₅₀ ~0,7 mg/kg • Véase la Figura 6 	<ul style="list-style-type: none"> • Sedación/hipnosis inducida a 2 y 4 mg/kg IV • DE₅₀ ~0,7 mg/kg • Véase la Figura 7
<p>Etomidato de MOC</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Sedación/hipnosis inducida a 16 & 32 mg/kg IV • DE₅₀ ~10 mg/kg • Véase la Figura 6 	<ul style="list-style-type: none"> • Sedación/hipnosis inducida a 8 & 16 mg/kg IV • DE₅₀ ~8 mg/kg • Véase la Figura 7
<p>Metomidato de ciclopropil-MOC</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sedación/hipnosis inducida a 2 y 4 mg/kg IV 	<ul style="list-style-type: none"> • Sedación/hipnosis inducida a 2 y 4 mg/kg IV



• DE₅₀ ~0,7 mg/kg

• Véase la **Figura 6**

• DE₅₀ ~0,7 mg/kg

• Véase la **Figura 7**

Metomidato de ciclopropil-MOC - Diversas evaluaciones *in vitro* e *in vivo*

5 El metomidato de ciclopropil-MOC induce la anestesia actuando como un modulador alostérico positivo del receptor de tipo A (GABA) de ácido γ -aminobutírico (GABA_A). Se evaluaron metomidato de ciclopropil-MOC y su principal metabolito, CPM-ácido, para determinar su capacidad para potenciar la activación de la corriente del receptor GABA_A en los ovocitos de *Xenopus* que expresan las subunidades α_1 (L264T), β_2 y γ_{2L} del receptor GABA_A utilizando métodos establecidos (Ge y col., 2011). Se usó el mutante α_3 (L264T) $\beta_2\gamma_{2L}$ en lugar del receptor GABA_A de tipo silvestre, porque está activado directamente por los anestésicos, permitiendo una evaluación más sencilla de la potencia del fármaco sin la necesidad de activación concomitante por GABA. La potencia anestésica en este receptor de GABA_A mutado es similar a la de los receptores de tipo silvestre. Las corrientes se registraron usando una técnica convencional de fijación de tensión de 2 electrodos a un potencial de retención de -50 mV. Los ovocitos se colocaron en una cámara de registro de 0,04 ml y se perfundieron constantemente a una velocidad de 4-6 ml/min. La respuesta actual a ABP-700 o CPM-ácido se normalizó a la producida por GABA 100 μ M en el mismo ovocito y los datos se presentaron como media \pm DE de 3-6 ovocitos.

20 El metomidato de ciclopropil-MOC potenció la corriente inducida por GABA que tenía efectos mínimos a ~0,3 μ M y un valor de CE₅₀ de 5,8 \pm 1,1 μ M. CPM-ácido fue ~1000 veces menos potente, teniendo efectos mínimos a ~100 μ M y un valor de CE₅₀ extrapolado para estar cerca de 14 mM. El rango de las concentraciones de metomidato de ciclopropil-MOC en plasma asociadas a la anestesia es de ~0,2-3 μ M, correspondientes a los valores de ~CE₅₋₄₀ observados en la corriente de GABA de ovocitos.

25 Se seleccionó metomidato de ciclopropil-MOC (10 μ M) para determinar su capacidad para inhibir la unión a radioligando en ensayos de 68 receptores, los canales iónicos y los transportadores. No se observó un efecto significativo de metomidato de ciclopropil-MOC. La unión de cada radioligando a su receptor se inhibió no más del 25 %. Cabe señalar que metomidato de ciclopropil-MOC no tuvo ningún efecto sobre la unión de [³H]-flunitrazepam (una benzodiazepina) o [³H]-muscimol (un agonista del receptor GABA_A) al canal del receptor GABA_A.

30 Se administró metomidato de ciclopropil-MOC a ratas como un bolo intravenoso a dosis de 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 o 24 mg/kg. Las ratas se controlaron para determinar la anestesia como se evaluó por la pérdida de reflejo de enderezamiento (LORR) y el tiempo posterior a la recuperación de LORR. Las dosis de bolo de 1,0 mg/kg y superiores indujeron la anestesia dependiente de la dosis. La dosis anestésica mínima en bolo eficaz en ratas fue de aproximadamente 1 mg/kg basada en observaciones de LORR. El tiempo de recuperación de LORR fue dependiente de la dosis. Una dosis en bolo de 4 mg/kg indujo 3-8 minutos de anestesia y LORR y se seleccionó como una dosis de inducción eficaz y conveniente para preceder a la dosificación de infusión continua.

40 En este estudio se examinó la anestesia con metomidato de ciclopropil-MOC en ratas mediante infusión continua sin una dosis de inducción de bolo. Una infusión de 4 mg/kg indujo la anestesia después de aproximadamente 3 minutos, según se midió por LORR. La recuperación del reflejo de enderezamiento tardó aproximadamente 4 minutos después de la interrupción de la infusión, ya se realizase la infusión durante 5 o 120 minutos. Debido al inicio prolongado de la anestesia, se consideró que la infusión continua para la inducción de la anestesia en ratas era subóptima para la mayoría de las circunstancias experimentales, y todos los estudios posteriores se realizaron usando una dosis de inducción de bolo de 3-4 mg/kg.

50 Se realizaron estudios de infusión continua de metomidato de ciclopropil-MOC para determinar la dosis de infusión mínima eficaz requerida para inducir la anestesia. Se indujo anestesia en ratas con una dosis de 4 mg/kg de bolo IV seguida de infusión continua de metomidato de ciclopropil-MOC a 1 mg/kg/min. Cuando se observó anestesia estable después de 30 minutos de infusión, la velocidad de infusión se redujo a 0,8 mg/kg/min y luego a 0,6 mg/kg/min y 0,4 mg/kg/min a intervalos de 30 minutos. La anestesia y la LORR se mantuvieron en todas las ratas a 0,6 mg/kg/min. A 0,4 mg/kg/min, las tres ratas mostraron signos de alivio de la anestesia. En una rata, la infusión a 0,4 mg/kg/min se interrumpió después de 7 minutos debido a la inadecuada anestesia. Las otras dos ratas recibieron la infusión completa de 30 minutos a 4 mg/kg/min sin cambios adicionales. Las ratas se recuperaron de la LORR y retomaron el comportamiento normal a los 2-6 minutos de detener la infusión. Basándose en estas observaciones, se determinó que la tasa de dosis de infusión eficaz mínima requerida para mantener la anestesia era de aproximadamente 0,5 mg/kg/min. Una evaluación independiente de la "tasa de infusión de inmovilización mínima" de metomidato de ciclopropil-MOC en ratas produjo un valor de 0,89 \pm 0,18 mg/kg/min.

Para determinar los efectos anestésicos del metomidato de ciclopropil-MOC en perros beagle, los animales recibieron dosis únicas de bolo iv de 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 o 16 mg/kg. Se consideró que la inducción de anestesia se produjo cuando los perros perdieron el conocimiento y el tono muscular, pudieron colocarse en una posición recostada lateralmente y mostraron poca o ninguna respuesta a los estímulos externos.

5

Las dosis de metomidato de ciclopropil-MOC de 1,0 mg/kg y superiores produjeron anestesia en los perros y el tiempo de retorno del comportamiento normal fue dependiente de la dosis y similar al observado en la rata. La dosis anestésica mínimamente eficaz (MED) en perros fue de aproximadamente 1 mg/kg. Una dosis en bolo de 3 o 4 mg/kg indujo 3-6 minutos de anestesia y se seleccionó como una dosis de inducción eficaz y conveniente antes de la dosificación con infusión continua. Se realizó un estudio piloto en perros para evaluar la anestesia inducida por la infusión continua de metomidato de ciclopropil-MOC sin una dosificación por inducción de bolo. Dos perros recibieron metomidato de ciclopropil-MOC en forma de una infusión intravenosa de 1 mg/kg/min sin administración previa de bolo. La aparición de la anestesia se observó entre 2,5-4,0 minutos después del inicio de la infusión. Debido a la aparición prolongada de la anestesia, la infusión para la inducción de la anestesia en perros se consideró subóptima para la mayoría de las circunstancias experimentales, y todos los estudios posteriores se realizaron utilizando una dosis de inducción de bolo intravenoso de 3-4 mg/kg.

10

15

20

25

30

Se realizaron estudios de infusión continua en 2 perros administrando primero una dosis de inducción de bolo de 4 mg/kg seguida por infusión continua de metomidato de ciclopropil-MOC a 1 mg/kg/min. La inducción de la anestesia se determinó usando los métodos que se han descrito anteriormente. Cuando se observó una anestesia estable después de 20-30 minutos de infusión, la velocidad de infusión se redujo gradualmente a intervalos de 10 minutos: Perro 1: 0,8 - 0,5 - 0,4 - 0,3 mg/kg/min; Perro 2: 0,7 - 0,5 - 0,3-0,4 mg/kg/min). La anestesia se mantuvo en ambos perros a 0,5 mg/kg/min, pero se consideró ligera a 0,3-0,4 mg/kg/min, basada en movimientos espontáneos y respuesta a los estímulos. El tiempo hasta la salida de la anestesia y la recuperación del comportamiento normal fue rápido y no varió notablemente en función de la duración de la infusión en el intervalo de 0,5-1 mg/kg/min. Se estimó que la tasa de dosis de infusión continua mínima efectiva (anestésica) (MED de infusión) de metomidato de ciclopropil-MOC en perros era de aproximadamente 0,5 mg/kg/min. La MED de infusión de los perros se confirmó después en 4 perros que primero recibieron una dosis de inducción de bolo IV de 3 mg/kg seguido de infusión continua a 0,5 mg/kg/min durante 120 minutos.

35

De manera importante, los perros salieron de la anestesia con metomidato de ciclopropil-MOC en aproximadamente 5 minutos y recuperaron un comportamiento aparentemente normal en 10-12 minutos, si habían recibido una dosis de bolo de 4 mg/kg o una inducción de bolo de dosis de 4 mg/kg de bolo seguido de infusión continua de 0,5 mg/kg/min durante 30 o 120 minutos.

40

Por lo tanto, la recuperación de la anestesia con metomidato de ciclopropil-MOC es "independiente del contexto" a intervalos de dosis eficaces, a diferencia de la respuesta a otros anestésicos. La respuesta sedante/hipnótica y el tiempo de salida y recuperación de los perros del metomidato de ciclopropil-MOC se comparó con etomidato y propofol, dos agentes anestésicos comúnmente utilizados.

45

Se administró etomidato a perros en dosis de bolo IV que variaban de 0,25 a 2 mg/kg. La anestesia en los perros se midió como se ha descrito anteriormente. Las inyecciones de bolo de etomidato indujeron la anestesia en el intervalo de 0,5-2 mg/kg. Se adoptó la dosis en bolo de 2 mg/kg para inducir la anestesia antes de las infusiones continuas posteriores.

50

Para infusiones continuas, se encontró que una tasa de dosis de dosis inicial mínima de 0,15 mg/kg/min era eficaz. Sin embargo, después de aproximadamente 30 minutos de infusión fue necesario disminuir la velocidad de infusión a 0,1 mg/kg/min debido a una disminución de la frecuencia respiratoria. La salida y recuperación completa de la anestesia de etomidato más larga que la del metomidato de ciclopropil-MOC y mostró una marcada dependencia del contexto, de modo que la recuperación de la infusión continua de 30 minutos o 120 minutos se prolongó considerablemente con respecto a la recuperación de una dosis en bolo. En particular, los perros experimentaron largos periodos de movimientos involuntarios durante el período prolongado de recuperación de la anestesia de etomidato.

55

60

Se administró propofol a perros en forma de una dosis de bolo IV de 5 mg/kg para inducir la anestesia seguida por una infusión continua a 0,4 mg/kg/min. Los perros salieron de la anestesia aproximadamente 15 minutos después del final de la infusión y recuperaron el comportamiento normal 30 minutos o más después de la infusión. La recuperación de la infusión de propofol de 120 minutos fue aproximadamente 3 veces más larga que la recuperación de una infusión de metomidato de ciclopropil-MOC de la misma duración.

65

Se empleó un modelo *in vivo* ya descrito (Cotton y col., 2009; Pessina y col., 2009) para comparar los efectos del ciclopropil-MOC-metomidato con el vehículo, etomidato y propofol tras la respuesta de los esteroides suprarrenales a una estimulación provocativa. Se administró dexametasona (0,01 mg/kg) dos

horas antes de la primera administración de ACTH y se volvió a administrar cada 2 horas para mantener la supresión. El pretratamiento con dexametasona suprime el eje hipotálamo-hipofisario para prevenir la liberación endógena de ACTH y la posterior secreción de esteroides corticosuprarrenales. Durante la supresión de la dexametasona, se administró la sustancia de ensayo (metomidato de ciclopropil-MOC, etomidato, propofol o vehículo) durante 30 o 120 minutos. A continuación se administró ACTH sintética (Synacthen, 250 µg) en ocasiones después de la administración de la sustancia de ensayo para evaluar los efectos de la sustancia de ensayo sobre la liberación del esteroide suprarrenal, cortisol. Veintidós horas después de la administración de la sustancia de ensayo, se administró nuevamente dexametasona y se administró una única inyección de ACTH para ensayar la función suprarrenal 24 horas después de la administración de la sustancia de ensayo.

La serie de estudios descritos a continuación demuestra que el metomidato de ciclopropil-MOC inhibe la producción de cortisol suprarrenal sólo durante e inmediatamente después de su infusión. La capacidad de respuesta suprarrenal normal regresa en todos los perros tratados 1,5-3 horas después del cese de la infusión y es comparable a la observada tras la infusión de vehículo o propofol. El etomidato, sin embargo, produce una supresión suprarrenal más profunda y duradera. Al día siguiente, todos los grupos de tratamiento mostraron una respuesta similar a la ACTH.

Tabla 3

Estudio	Bolo del régimen de dosificación (mg/kg) + infusión (mg/kg/min)	Sustancia de ensayo	Tiempo de administración de ACTH después de la infusión (h)
1	3 + 0,75	metomidato de ciclopropil-MOC	0, 1,5, 2, 24
	2 + 0,15/0,10	etomidato	
	3 + 0,75	vehículo	
2	3 + 0,75	metomidato de ciclopropil-MOC	1,5, 2, 24
	5 + 0,4	Propofol	

Para el Estudio 1, los objetivos fueron evaluar los efectos sobre la capacidad de respuesta suprarrenal después de infusiones de 120 minutos de metomidato de ciclopropil-MOC o etomidato en comparación con el vehículo. Los fármacos o el vehículo se administraron en forma de bolo IV seguido de 120 minutos de infusión continua a perros en diseños de cruce aleatorizados. Se administró ACTH al final de la infusión, así como 90 y 180 minutos después de la infusión, y se tomaron muestras de sangre cada 30-60 minutos para medir las concentraciones plasmáticas de cortisol (por ELISA), así como las concentraciones de metomidato de ciclopropil-MOC y etomidato y sus principales metabolitos.

Después de la administración del vehículo, la ACTH provocó un rápido aumento de los niveles plasmáticos de cortisol que fue bastante variable entre los perros. Los segundos y terceros estímulos de ACTH provocaron un aumento o mantenimiento adicional de los niveles elevados de cortisol en plasma. Después de la infusión de etomidato, los aumentos inducidos por ACTH en el cortisol plasmático se inhibieron notablemente y comenzaron a aumentar sólo con el tercer estímulo de ACTH 180 minutos después de la infusión y nunca alcanzaron la normalidad (respuesta >60 % observada en el vehículo) durante el período de ensayo de 300 minutos. Para el metomidato de ciclopropil-MOC, se inhibió la respuesta del cortisol al primer estímulo de ACTH, pero la respuesta al segundo y tercer estímulos de ACTH a los 90 y 180 minutos después de la infusión fue fuerte y los niveles de cortisol se acercaron a los observados después del vehículo. A las 24 horas después de la infusión, cada grupo de sustancias de ensayo presentaba respuestas a ACTH similares.

En el Estudio 2, se infundieron metomidato de ciclopropil-MOC o propofol durante 120 minutos, después de la supresión de dexametasona. Se repitieron todos los métodos de estudio descritos para el Estudio 1, excepto que se omitió la administración de ACTH al final de la infusión. Ambos grupos respondieron de manera similar a la estimulación con ACTH administrada 90 y 180 minutos después del final de las infusiones, alcanzando niveles normales de cortisol en los 120 minutos después del cese de la administración del fármaco de ensayo. Ambos grupos de ensayo mostraron una respuesta normal a la estimulación con ACTH al día siguiente.

Se estudió la farmacocinética de ABP-700 y su principal metabolito, CPM-ácido, en ratas después de la inyección de bolo IV y bolo IV seguido de la infusión durante 60 minutos.

Se administró metomidato de ciclopropil-MOC a ratas a dosis de 4, 8, 12 y 16 mg/kg de bolo IV y se tomaron muestras de sangre en puntos de tiempo que variaban de 30 segundos a 24 horas. Los niveles de metomidato de ciclopropil-MOC y CPM-ácido se determinaron usando LC-MS o LC-MS/MS. Los niveles de metomidato de ciclopropil-MOC mostraron un rápido descenso de la primera fase >10 veces durante los primeros 5 minutos. Esta disminución se debe, al menos parcialmente, al rápido metabolismo de CPM-ácido, ya que estaba presente en las muestras de 30 segundos a niveles comparables con el

metomidato de ciclopropil-MOC y continuó aumentando hasta alcanzar un pico en las muestras de 12 minutos. La primera fase de la disminución de metomidato de ciclopropil-MOC también refleja presumiblemente la rápida distribución tisular, como se indica por el inicio rápido de la anestesia tras la inyección de bolo IV. El metomidato de ciclopropil-MOC y CPM-ácido exhibieron una eliminación terminal secundaria con semividas de aproximadamente 10 minutos y 20 minutos, respectivamente. Tanto el metomidato de ciclopropil-MOC como el CPM-ácido estaban por debajo de los niveles de cuantificación (0,1 ng/ml y 5 ng/ml, respectivamente) en muestras de PK de 24 horas. No se observó ninguna diferencia en PK de metomidato de ciclopropil-MOC entre ratas macho y hembra. Los niveles de metomidato de ciclopropil-MOC fueron aproximadamente proporcionales a la dosis.

También se examinó el perfil de PK de metomidato de ciclopropil-MOC después de la infusión IV continua en ratas. Las ratas recibieron en primer lugar un bolo IV de 4 mg/kg para inducir la anestesia seguido de la infusión continua de metomidato de ciclopropil-MOC a 2 mg/kg/min o 4 mg/kg/min durante 60 minutos. Se tomaron muestras de sangre a intervalos de 30 segundos a 24 horas. Los niveles de metomidato de ciclopropil-MOC y CPM-ácido se determinaron usando LC-MS o LC-MS/MS. Las muestras extraídas 5, 30 o 60 minutos después del comienzo de la infusión continua indicaron que los niveles de tanto metomidato de ciclopropil-MOC como de CPM-ácido aumentaron gradualmente a través de la infusión, pareciendo aproximarse a los niveles de estado estacionario en 60 minutos y aproximadamente proporcionales a la dosis. Durante los primeros 30 minutos siguientes a la suspensión de la infusión, los niveles de metomidato de ciclopropil-MOC mostraron una disminución un rápido descenso de ~50 veces. Esto se siguió de una fase secundaria más lenta de descenso con una semivida media de ~20 minutos.

Se estudió la farmacocinética del metomidato de ciclopropil-MOC y su principal metabolito, CPM-ácido, en perros después de la inyección de bolo IV y de bolo IV seguido de infusión continua durante 60 minutos.

Se administró metomidato de ciclopropil-MOC a perros en dosis de bolo IV de 0,25, 1, 2, 4 y 12 mg/kg, y se tomaron muestras de sangre en puntos de tiempo que variaban de 30 segundos a 24 horas. Los niveles de metomidato de ciclopropil-MOC y CPM-ácido se determinaron usando LC-MS. Los niveles de metomidato de ciclopropil-MOC mostraron una rápida disminución de primera fase >10 veces durante los primeros 5-10 minutos. El metomidato de ciclopropil-MOC y el CPM-ácido exhibieron una eliminación terminal secundaria con semividas en perros de aproximadamente 5-10 minutos y 20-30 minutos, respectivamente. Tanto el metomidato de ciclopropil-MOC como el CPM-ácido estaban por debajo de los niveles de cuantificación (0,1 ng/ml y 5 ng/ml, respectivamente) en muestras de PK de 24 horas. Los niveles de metomidato de ciclopropil-MOC fueron aproximadamente proporcionales a la dosis. No se observaron diferencias en PK de metomidato de ciclopropil-MOC entre perros machos y hembras.

La disminución inicial del metomidato de ciclopropil-MOC se debe, al menos parcialmente, al metabolismo de metomidato de ciclopropil-MOC con respecto a CPM-ácido, ya que estaba presente en la muestra de 30 segundos y continuó aumentando durante los primeros 5-10 minutos. Sin embargo, el aumento de los niveles de CPM-ácido fue inicialmente más lento que en las ratas, por lo que la primera fase de la disminución del metomidato de ciclopropil-MOC también refleja presumiblemente una rápida distribución tisular, como se indica por el rápido inicio de la anestesia después de la inyección en bolo IV, seguido del metabolismo en uno o más compartimentos periféricos.

También se administró metomidato de ciclopropil-MOC a perros a una dosis de inducción de bolo IV de 4 mg/kg seguido de infusión continua de dosis que variaban de 0,5-4 mg/kg/min durante 30-120 minutos. Las muestras de sangre se recogieron en puntos temporales que variaban de 30 segundos a 24 horas. Los niveles de metomidato de ciclopropil-MOC y CPM-ácido se determinaron usando LC-MS o LC-MS/MS. Las muestras extraídas 5, 30 o 60 minutos después del comienzo de la infusión continua indicaron que los niveles de metomidato de ciclopropil-MOC eran aproximadamente constantes durante la infusión, mientras que los niveles del CPM-ácido, aumentaron gradualmente a través de la infusión, que parecían aproximarse a los niveles en estado estacionario en la muestra de 60 minutos que eran aproximadamente proporcionales a la dosis. Durante los primeros 10-30 minutos tras la interrupción de la infusión, los niveles de metomidato de ciclopropil-MOC mostraron una rápida disminución de ~50 veces. Esto se siguió de una fase secundaria más lenta de disminución con una semivida de ~20 minutos.

El metabolismo predominante de metomidato de ciclopropil-MOC con respecto a CPM-ácido fue evidente según CPM-ácido alcanzó concentraciones aproximadamente 10 veces superiores a metomidato de ciclopropil-MOC al final de la infusión, y luego disminuyó después de la infusión a una velocidad similar a la eliminación secundaria de metomidato de ciclopropil-MOC. Las concentraciones tanto de metomidato de ciclopropil-MOC como de CPM-ácido estaban cerca o por debajo de los niveles de cuantificación en muestras de PK de 24 horas. Se observaron farmacocinéticas similares después de la infusión en un estudio con una infusión de 120 minutos a 0,75 mg/kg/min.

Los estudios farmacocinéticos y toxicocinéticos en ratas y perros confirman que después de la administración intravenosa de metomidato de ciclopropil-MOC, el fármaco se distribuye rápidamente para inducir sedación/hipnosis, y se metaboliza rápidamente para formar CPM-ácido. Tanto con la

administración de infusión en bolo como continua, las concentraciones sanguíneas venosas observadas cuando las ratas y los perros se sedaron/anestesiaron fueron mayores de ~250 ng/ml, o ~0,8 µM, consistentes con las concentraciones mínimas que activaron el receptor/canales GABA expresados en ovocitos de *Xenopus* por 10-20 %. Después del bolo o la interrupción de la infusión, los niveles de metomidato de ciclopropil-MOC cayeron rápidamente por debajo de este umbral, permitiendo la salida rápida de la anestesia y la sedación. La eliminación de la segunda fase fue rápida después del bolo, pero pareció ser algo prolongada después de una infusión continua más prolongada, particularmente a altas dosis. La exposición al metomidato de ciclopropilo-MOC aumentó de manera aproximadamente proporcional a la dosis hasta las dosis/concentraciones máximamente toleradas, como se describe en la Tabla 4.

Tabla 4

Estudio	Bolo del régimen de dosificación (mg/kg) + infusión (mg/kg/min)	Sustancia de ensayo	Tiempo de administración de ACTH después de la infusión (h)
1	3 + 0,75	metomidato de ciclopropil-MOC	0, 1,5, 2, 24
	2 + 0,15/0,10	etomidato	
	3 + 0,75	vehículo	
2	3 + 0,75	metomidato de ciclopropil-MOC	1,5, 2, 24
	5 + 0,4	Propofol	

*Estimaciones de AUC calculadas por escalamiento de las medicaciones reales.
MED - dosis eficaz mínima; MTD - dosis tolerada máxima; C_{30s} - concentración en sangre 30 segundos después del bolo; C_{EOI} - concentración en sangre al final de la infusión

Bibliografía

- Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP: Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992; 76: 725-33
- Sarkar M, Laussen PC, Zurakowski D, Shukla A, Kussman B, Odegard KC: Hemodynamic responses to etomidate on induction of anesthesia in pediatric patients. *Anesth Analg* 2005; 101: 645-50, table of contents
- Boisson-Bertrand D, Taron F, Laxenaire MC: Etomidate vs. propofol to carry out suspension laryngoscopies. *Eur J Anaesthesiol* 1991; 8: 141-4
- Diago MC, Amado JA, Otero M, Lopez-Cordovilla JJ: Anti-adrenal action of a subanaesthetic dose of etomidate. *Anaesthesia* 1988; 43: 644-5
- den Brinker M, Hokken-Koelega AC, Hazelzet JA, de Jong FH, Hop WC, Joosten KF: One single dose of etomidate negatively influences adrenocortical performance for at least 24h in children with meningococcal sepsis. *Intensive Care Med* 2007
- Wagner RL, White PF: Etomidate inhibits adrenocortical function in surgical patients. *Anesthesiology* 1984; 61: 647-51
- Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D: Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med* 1984; 310: 1415-21
- Vinclair M, Broux C, Faure P, Brun J, Genty C, Jacquot C, Chabre O, Payen JF: Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007
- Jackson WL, Jr.: Should we use etomidate as an induction agent for endotracheal intubation in patients with septic shock?: a critical appraisal. *Chest* 2005; 127: 1031-8
- Cuthbertson BH, Sprung CL, Annane D, Chevret S, Garfield M, Goodman S, Laterre PF, Vincent JL, Freivogel K, Reinhart K, Singer M, Payen D, Weiss YG: The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009
- Lipiner-Friedman D, Sprung CL, Laterre PF, Weiss Y, Goodman SV, Vogeser M, Briegel J, Keh D, Singer M, Moreno R, Bellissant E, Annane D: Adrenal function in sepsis: the retrospective Corticus cohort study. *Crit Care Med* 2007; 35: 1012-8
- Cotten JF, Husain SS, Forman SA, Miller KW, Kelly EW, Nguyen HH, Raines DE: Methoxycarbonyl-etomidate: a novel rapidly metabolized and ultra-short-acting etomidate analogue that does not produce prolonged adrenocortical suppression. *Anesthesiology* 2009; 111: 240-9
- Pejo E, R. G, Banacos N, Cotten JF, Husain SS, Raines DE: Electroencephalographic recovery, hypnotic emergence, and the effects of metabolite following continuous infusions of a rapidly metabolized etomidate analog in rats. *Anesthesiology* 2012; Accepted
- Bodor N, Buchwald P: Soft drug design: general principles and recent applications. *Med Res Rev* 2000; 20: 58-101
- Buchwald P, Bodor N: Physicochemical aspects of the enzymatic hydrolysis of carboxylic esters. *Pharmazie* 2002; 57: 87-93
- Calvo R, Carlos R, Erill S: Etomidate and plasma esterase activity in man and experimental

animals. *Pharmacology* 1979; 18: 294-8

17. Feldman PL, James MK, Brackeen MF, Bilotta JM, Schuster SV, Lahey AP, Lutz MW, Johnson MR, Leighton HJ: Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort- to long-acting opioid analgetics. *J Med Chem* 1991; 34: 2202-8

18. Quon CY, Stampfli HF: Biochemical properties of blood esmolol esterase. *Drug Metab Dispos* 1985; 13: 420-4

19. Bartlett PD, Rylander PN: β -Propriolactone. XII Mechanisms involved in the reaction of β -propriolactone with acids and bases. *J Amer Chem Soc.* 1951; 73: 4273-4

20. Waud DR: On biological assays involving quantal responses. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 183: 577-607

21. Liao M, Sonner JM, Husain SS, Miller KW, Jurd R, Rudolph U, Eger EI, 2nd: R (+) etomidate and the photoactivable R (+) azietomidate have comparable anesthetic activity in wild-type mice and comparably decreased activity in mice with a N265M point mutation in the gamma-aminobutyric acid receptor beta3 subunit. *Anesth Analg* 2005; 101: 131-5, table of contents

22. Shafer SL: Principles of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Anesthesiology., Principles and Practice of Anesthesiology. Edited by Longnecker DE, Tinker JH, Morgan GE. St. Louis, Mosby, 1998, pp 1159-210

23. Pejo E, Cotton JF, Kelly EW, Le Ge R, Cuny GD, Laha JK, Liu J, Lin XJ, Raines DE: In Vivo and In Vitro Pharmacological Studies of Methoxycarbonyl-Carboetomidate. *Anesth Analg* 2012. In Press

24. Van Hamme MJ, Ghoneim MM, Ambre JJ: Pharmacokinetics of etomidate, a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1978; 49: 274-7

25. Minagawa T, Kohno Y, Suwa T, Tsuji A: Species differences in hydrolysis of isocarbacyclin methyl ester (TEI-9090) by blood esterases. *Biochem Pharmacol* 1995; 49: 1361-5

26. Wang S, Yang J, Peng Y, Zou Y, Xiang H, Yao H, Chen J, Bi D, Yao J: Species-dependent plasma metabolism of the ester compound daidzein 7,4'-di-succinic acid mon-ester-O-ethoxy (DZ5). *Pharmazie* 2007; 62: 574-6

27. Kam ST, Matier WL, Mai KX, Barcelon-Yang C, Borgman RJ, O'Donnell JP, Stampfli HF, Sum CY, Anderson WG, Gorczynski RJ, et al.: [(Arylcabonyl)oxy]propanolamines. 1. Novel beta-blockers with ultrashort duration of action. *J Med Chem* 1984; 27: 1007-16

28. Buchwald P: Structure-metabolism relationships: steric effects and the enzymatic hydrolysis of carboxylic esters. *Mini Rev Med Chem* 2001; 1: 101-11

29. Buchwald P, Bodor N: Quantitative structure-metabolism relationships: steric and nonsteric effects in the enzymatic hydrolysis of noncongener carboxylic esters. *J Med Chem* 1999; 42: 5160-8

30. Laumen K, Schneider MP: A highly selective ester hydrolase from *Pseudomonas* Sp. for the enzymatic preparation of enantiomerically pure secondary alcohols; chiral auxiliaries in organic synthesis. *J Soc Chem Commun* 1988: 598-600

31. Quon CY, Mai K, Patil G, Stampfli HF: Species differences in the stereoselective hydrolysis of esmolol by blood esterases. *Drug Metab Dispos* 1988; 16: 425-8

32. Krasowski MD, Jenkins A, Flood P, Kung AY, Hopfinger AJ, Harrison NL: General anesthetic potencies of a series of propofol analogs correlate with potency for potentiation of gamma-aminobutyric acid (GABA) current at the GABA(A) receptor but not with lipid solubility. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 338-51

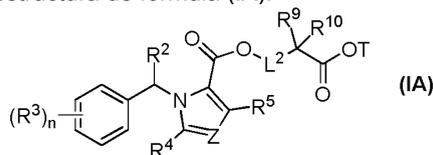
33. Ge R.L., E. Pejo, M. Haburcak, S.S. Husain, S.A. Forman and D.E. Raines, Pharmacological studies of methoxycarbonyl etomidate's carboxylic acid metabolite. *Anesthesia & Analgesia* 2011; 115: 305-8.

34. Cotton, J.F., Husain, S., Forman, S.A., et al., Methoxycarbonyl-etomidate. *Anesthesiology* 2009; 111: 240-249.

35. Pessina, P., A. Fernandez-Foren, E. Cueto, L. Delucchi, V. Castillo and A. Meikle, Cortisol secretion after adrenocorticotrophin (ACTH) and dexamethasone tests in healthy female and male dogs. *Acta Vet. Scandinavica* 2009; 51: 33-38.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura de fórmula (IA):



5 en la que

R² es alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido;
 cada R³ es independientemente halógeno, CN, CF₃, SR², SOR², SO₂R², OR², CO₂H, CO₂R²,
 N(R²)₂, NHR², NO₂, o R²;

10

Z es N;
 R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, SR², SOR², SO₂R², OR², CO₂H,
 CO₂R², N(R²)₂, NHR², NO₂, o R²;

15

R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado opcionalmente
 sustituido, alqueno C₂-C₁₀ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₀ lineal o
 ramificado opcionalmente sustituido, ciclilo C₄-C₈ opcionalmente sustituido, heterociclilo C₃-C₈
 opcionalmente sustituido, con la condición de que al menos uno de R⁹ y R¹⁰ no sea hidrógeno,
 o R⁹ y R¹⁰ junto con el carbono, están unidos para formar un ciclilo o heterociclilo opcionalmente
 sustituido de 3-8 miembros;

20

L² es un enlace, alqueno C₁-C₁₀ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₀
 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o alquino C₂-C₁₀ lineal o ramificado
 opcionalmente sustituido, en la que la estructura de alqueno C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, o
 alquino C₂-C₁₀ opcionalmente comprende uno o más heteroátomos;

25

T es H, un alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, sustituido o sin sustituir, alqueno C₂-C₁₀ lineal o
 ramificado, sustituido o sin sustituir, alquino C₂-C₁₀ lineal o ramificado, sustituido o sin sustituir,
 ciclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o PEG, en la que la estructura de
 alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀ opcionalmente comprende uno o más
 heteroátomos; y

30

n es un número entero de 0-5,

35

o una sal, solvato, o éster del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que L² es un enlace.

40

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo
 C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, ciclilo C₄-C₆ opcionalmente sustituido o heterociclilo C₄-C₆ opcionalmente
 sustituido; o R⁹ y R¹⁰ junto con el carbono, están unidos para formar un ciclilo de 3, 4, 5 o 6 miembros.

45

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R⁹ y R¹⁰ junto con el carbono, están unidos para formar
 un ciclilo de 3, 4, 5 o 6 miembros.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁴ es hidrógeno.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R⁵ es hidrógeno.

50

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que n es 0 o 1.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R² es alquilo C₁-C₁₀
 opcionalmente sustituido.

55

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R² es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo,
 iso-butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo, o 2,2-
 dimetilbutilo.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el carbono al que R² está
 unido está en la configuración R.

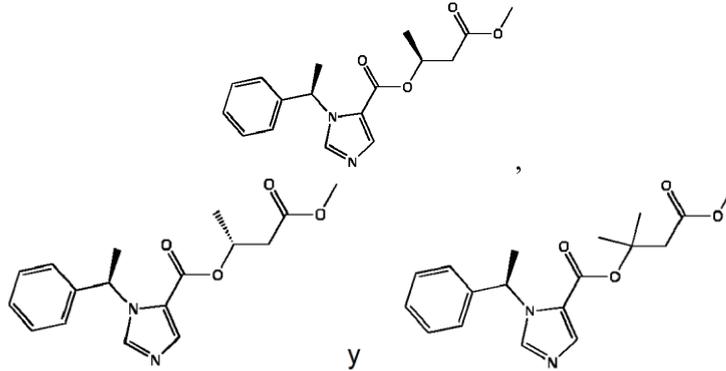
60

11. El compuesto de una cualquiera de las
 reivindicaciones 1 a 10, en el que T es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, o ciclilo o
 heterociclilo opcionalmente sustituido.

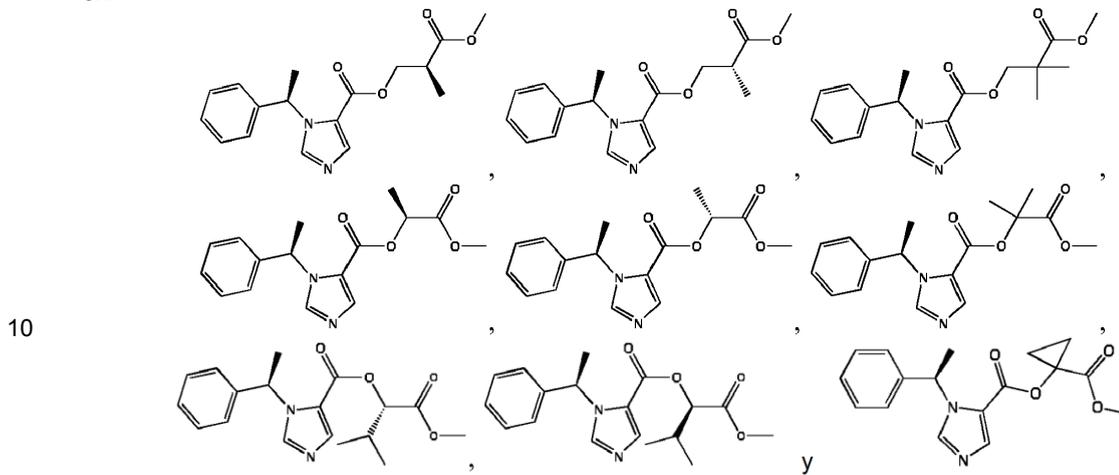
12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que T se selecciona entre el grupo que consiste en metilo,
 etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,3-
 dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-hidroxilpropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, morfolinilo, y

oxazolindinilo.

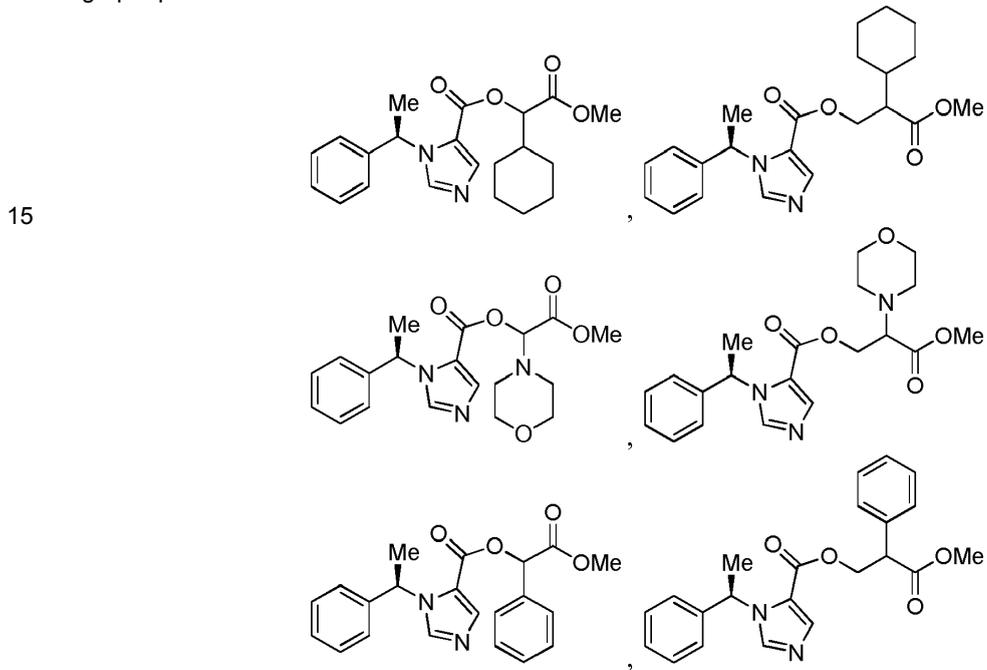
13. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

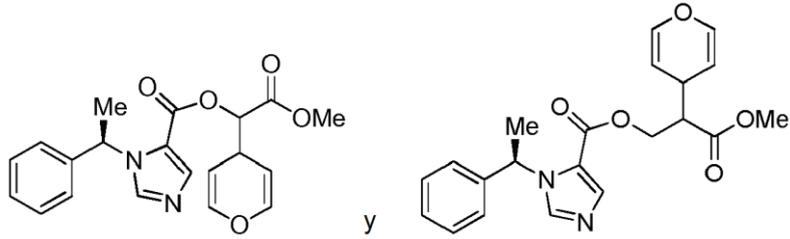


14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:



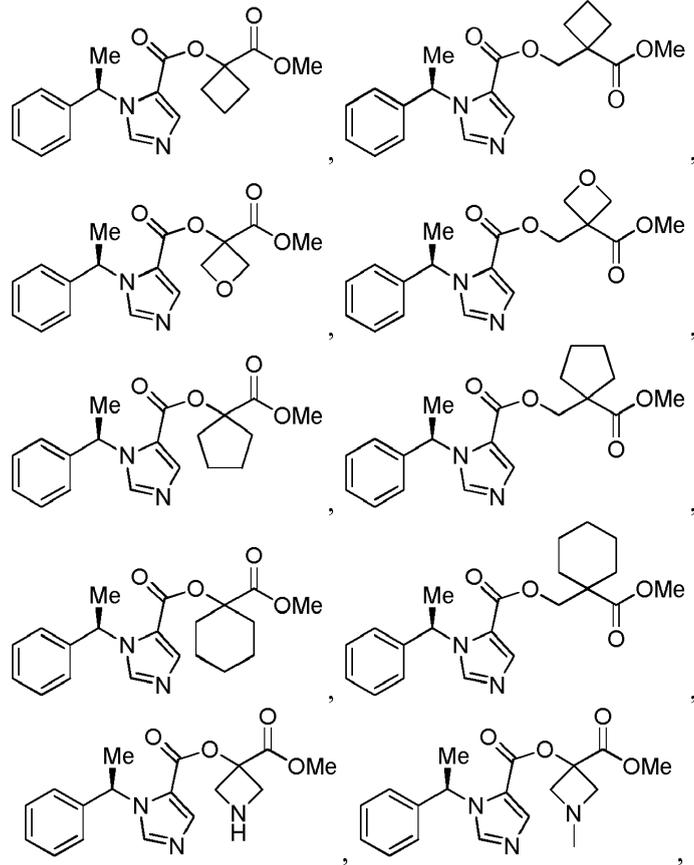
15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (IA) se selecciona entre el grupo que consiste en



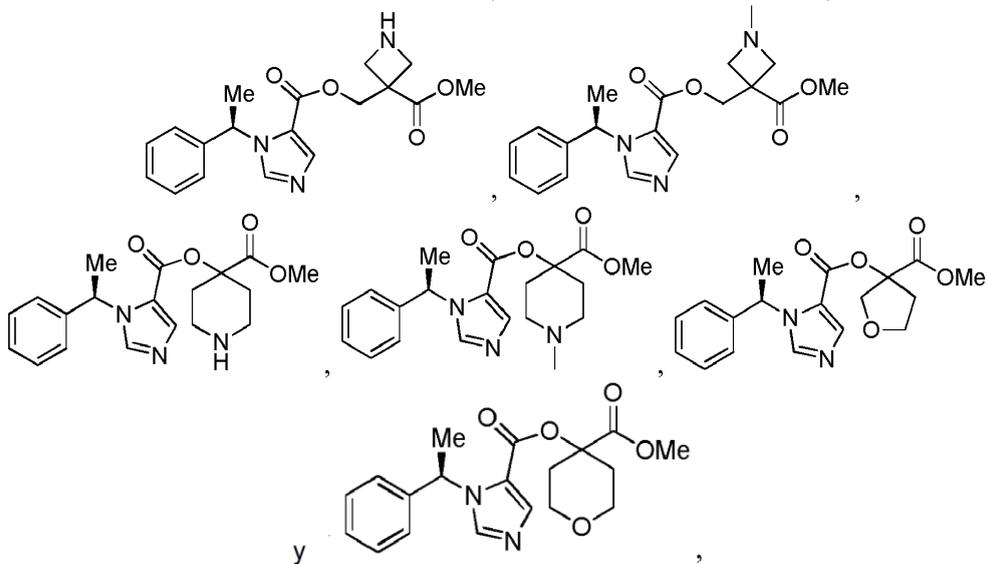


16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

5



10

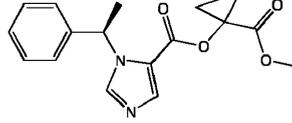


15 o una sal, solvato, o éster del mismo.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para su uso como un anestésico o sedante.

19. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una estructura



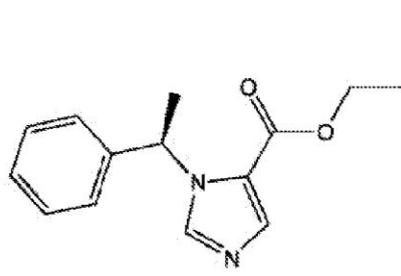
o una sal, solvato, o éster del mismo.

10

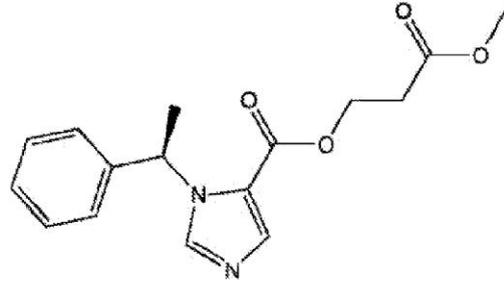
20. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 19 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

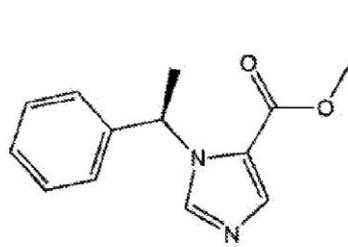
21. El compuesto de la reivindicación 19 o composición de la reivindicación 20 para su uso como un anestésico o sedante.



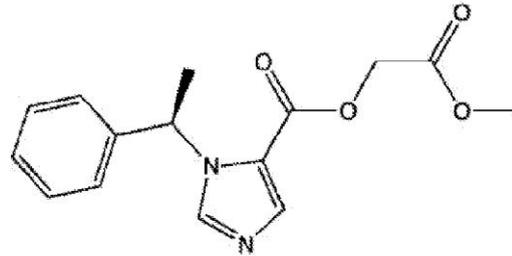
Etomidato



Etomidato de metoxicarbonilo



Metomidato



Metomidato de metoxicarbonilo

FIG. 1

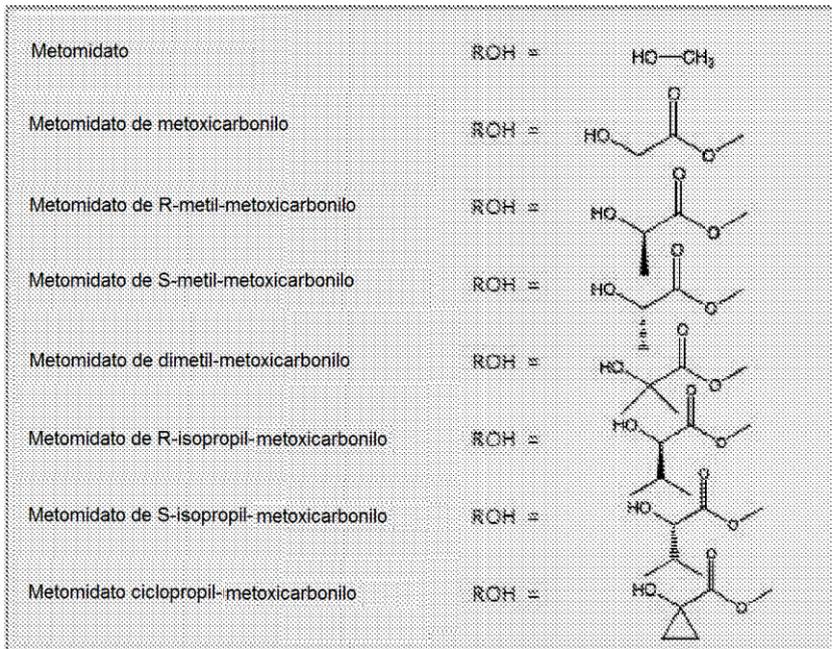
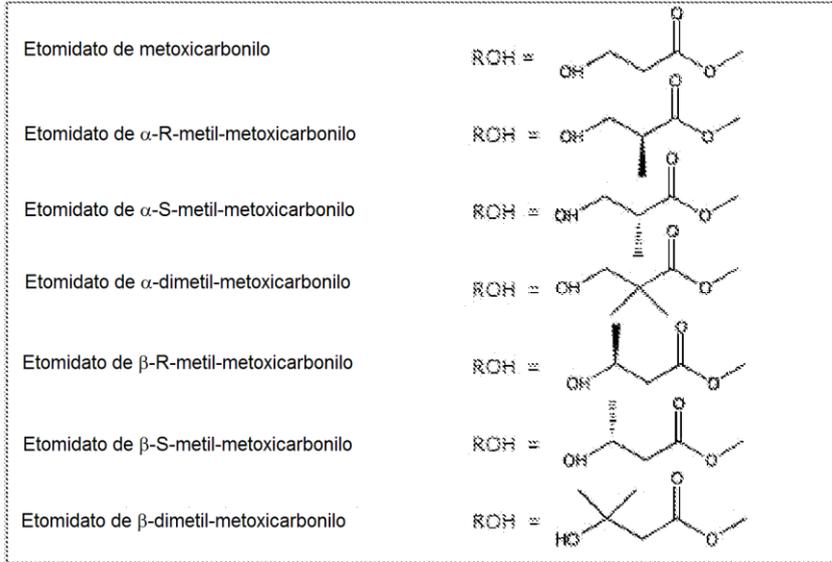
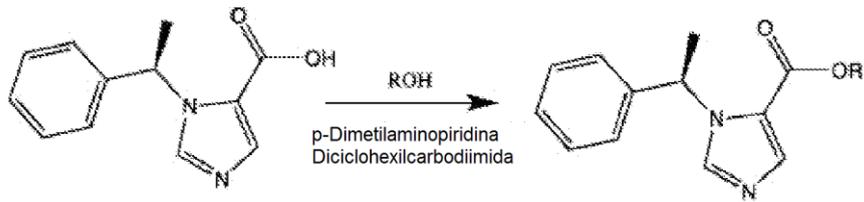


FIG. 2

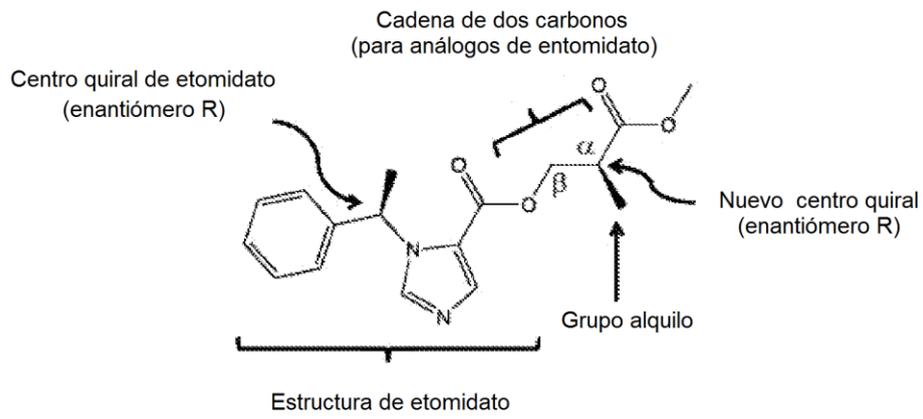


FIG. 3

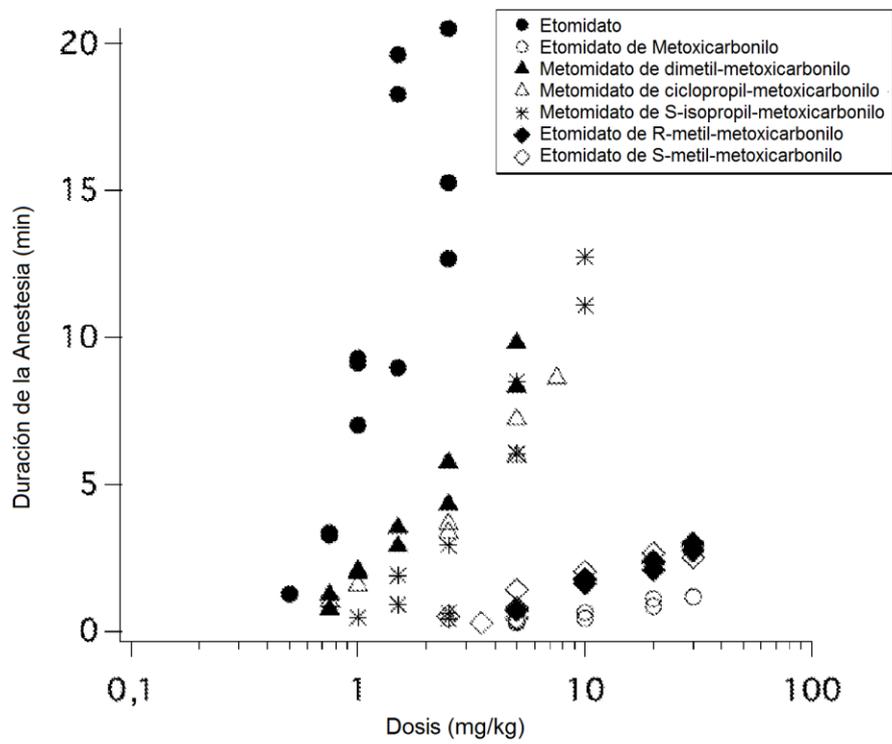


FIG. 4

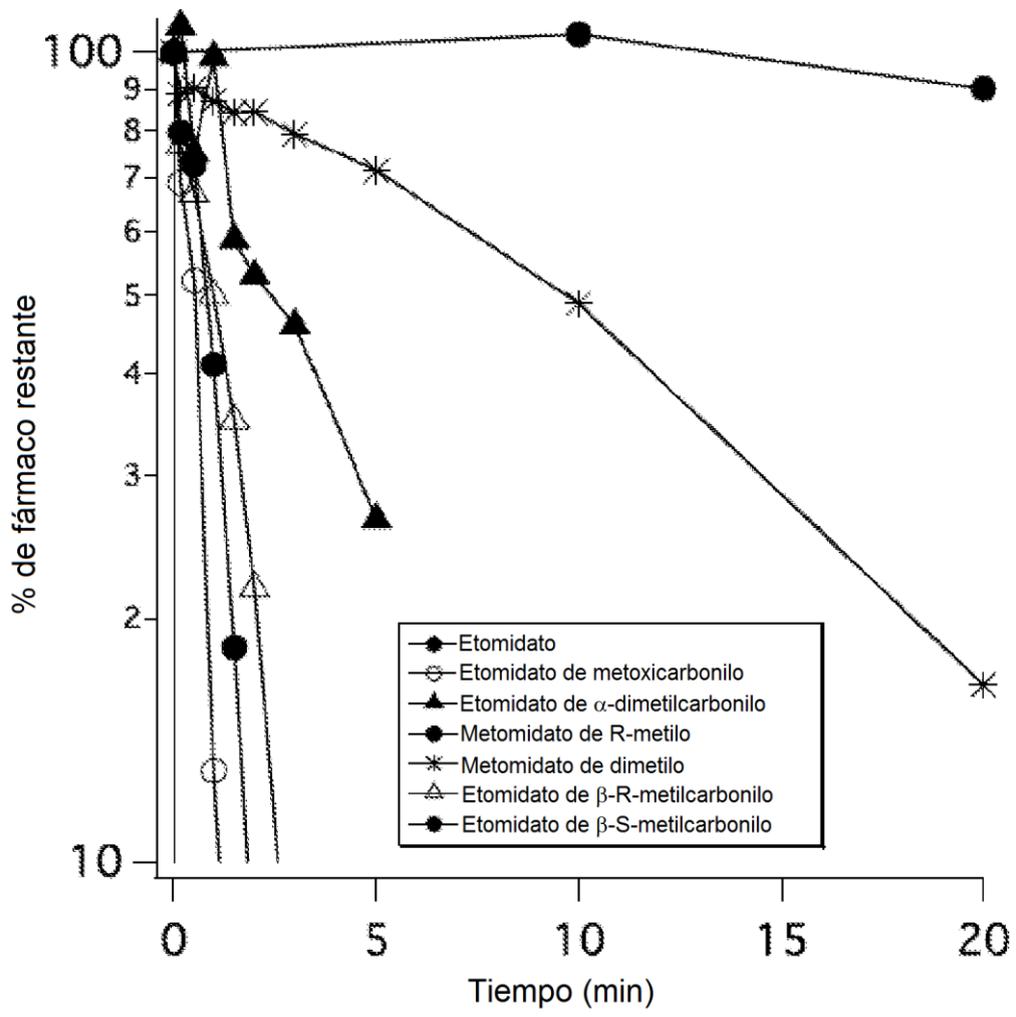


FIG. 5

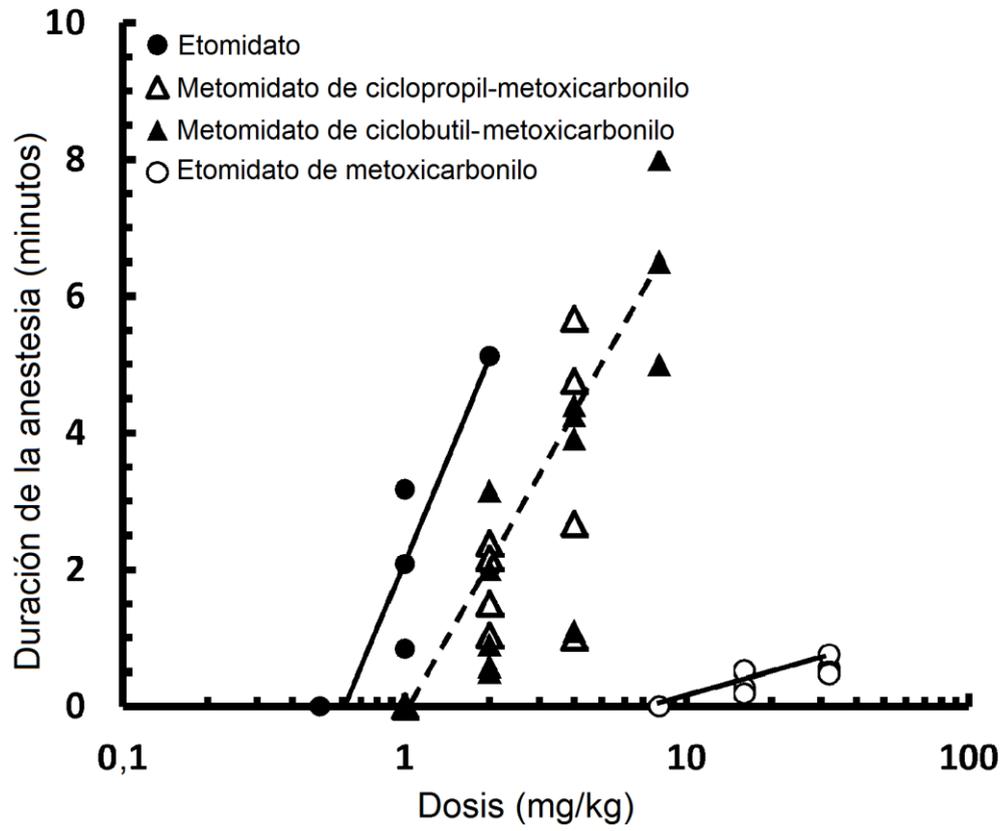


FIG. 6

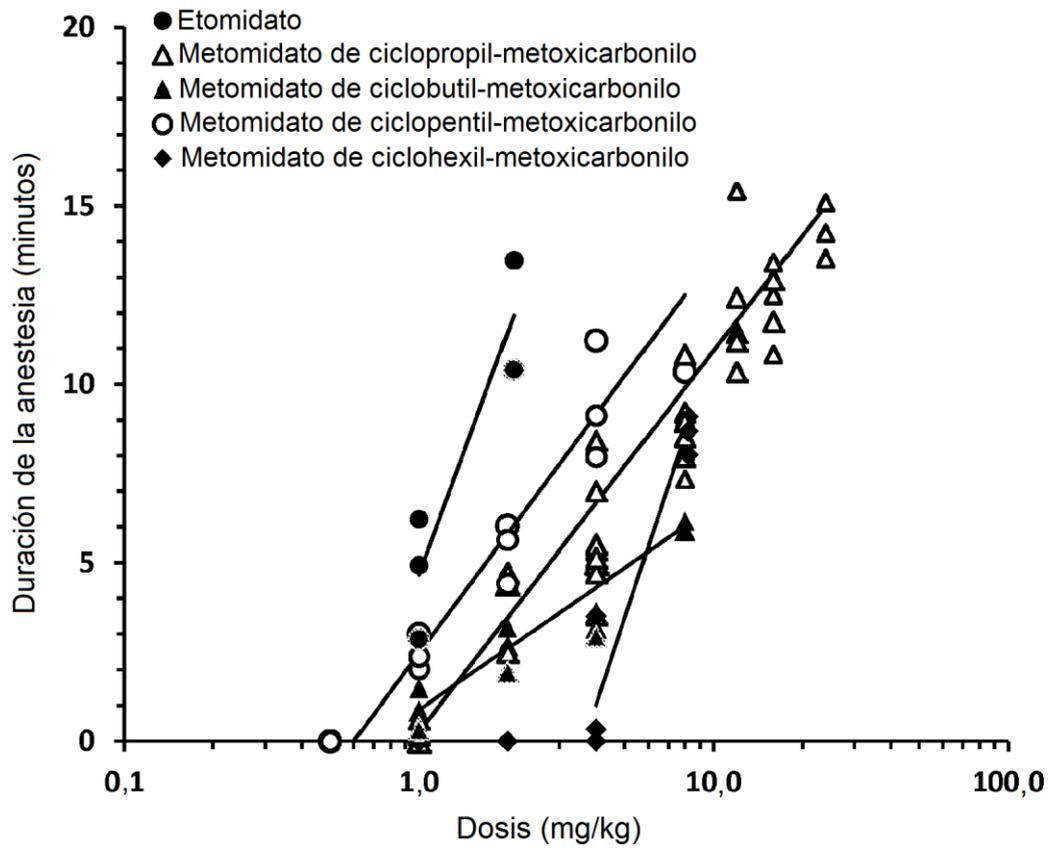


FIG. 7