



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 315 897**

51 Int. Cl.:

**C07C 237/12** (2006.01) **C07K 5/062** (2006.01)  
**C07C 323/60** (2006.01) **C07K 5/068** (2006.01)  
**C07K 5/072** (2006.01) **C07K 5/078** (2006.01)  
**C07D 233/54** (2006.01) **C07C 237/20** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01) **A61P 25/06** (2006.01)  
**A61P 25/08** (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)  
**A61K 38/05** (2006.01) **A61K 31/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05770911 .5**

96 Fecha de presentación : **12.07.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1781596**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.05.2007**

54

Título: **Aminoácidos derivados de porfármacos de composiciones de propofol y usos del mismo.**

30

Prioridad: **12.07.2004 US 587611 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.04.2009**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.04.2009**

73

Titular/es: **XenoPort, Inc.**  
**3419 Central Expressway**  
**Santa Clara, California 95051, US**

72

Inventor/es: **Xu, Feng;**  
**Gallop, Mark A. y**  
**Sasikumar, Vivek**

74

Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 315 897 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

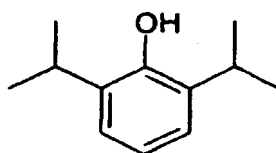
Aminoácidos derivados de profármacos de composiciones de propofol y usos del mismo.

## 5 1. Campo de la técnica

La presente invención proporciona profármacos de propofol, procedimientos para la preparación de profármacos de propofol, composiciones farmacéuticas de profármacos de propofol y procedimientos para la utilización de profármacos de propofol y composiciones farmacéuticas de los mismos, para tratar o prevenir enfermedades o trastornos tales como el dolor por cefalea debida a migraña y nauseas y vómitos posteriores a cirugía post-operatoria o quimioterapia.

## 2. Técnica anterior

El propofol (2,6-diisopropilfenol) (1) es un fenol de bajo peso molecular que es ampliamente utilizado como agente sedante-hipnótico intravenoso, en la inducción y mantenimiento de anestesia y/o sedación en mamíferos. Entre las ventajas del propofol como anestésico se incluyen un rápido efecto de anestesia, una rápida liberación y mínimos efectos secundarios (Langley *et al.*, Drugs 1988, 35, 334-372). El propofol puede mediar los efectos hipnóticos a través de interacción con el complejo receptor GABA<sub>A</sub>, un canal de ión cloruro cuyo efecto depende de ligandos hetero-oligómeros (Peduto *et al.*, Anesthesiology 1991, 75, 1000-1009).



Propofol (1)

El propofol es rápidamente metabolizado en mamíferos, siendo el fármaco eliminado predominantemente como conjugados glucuronizados y sulfatados de propofol y 4-hidroxi-propofol (Langley *et al.*, Drugs 1988, 35, 334-372). La liberación de propofol excede el flujo de sangre hepática, lo cual indica que los tejidos extrahepáticos contribuyen al metabolismo global del fármaco. Estudios de dosificación oral e *in vitro* de glucuronidatos de propofol en mucosa intestinal humana indican que aproximadamente el 90% del fármaco administrado sufre el primer paso del metabolismo, representando la extracción a través de la mucosa intestinal el grueso de esta eliminación presistémica (Raouf *et al.*, Pharm. Res. 1996, 13, 891-895). Como consecuencia de su extenso primer paso de metabolismo, el propofol es administrado a través de inyección o de infusión intravenosa y la administración oral no ha sido considerada terapéuticamente eficaz.

El propofol presenta una amplia banda de actividad biológica y de aplicaciones médicas, las cuales resultan evidentes a dosis sub-anestésicas e incluyen el tratamiento y/o la prevención de dolor derivado de cefalea debida a migraña (Krusz *et al.*, Headache 2000, 40, 224-230; Krusz, International Publication N°. WO 00/54588). El propofol, cuando se utiliza para mantener la anestesia, provoca una incidencia más baja de nauseas y vómitos post-operatorios ("PONV"), cuando se compara con los agentes anestésicos en inhalación habituales y numerosos estudios clínicos controlados soportan la actividad anti-emética de propofol (Tramer *et al.*, Br. J. Anaesth., 1997, 78, 247-255; Brooker *et al.*, Anaesth. Intensive Care 1998, 26, 625-629; Gan *et al.*, Anaesthesiology 1997, 87, 779-784). Se ha demostrado también que el propofol presenta actividad anti-emética cuando el mismo se utiliza en conjunción con compuestos quimioterapéuticos (Phelps *et al.*, Ann. Pharmacother. 1996, 30, 290-292; Borgeat *et al.*, Oncology 1993, 50, 456-459; Borgeat *et al.*, Can. J. Anaesth. 1994, 41, 1117-1119; Tomioka *et al.*, Anaesth. Analg. 1999, 89, 789-799). Las nauseas, las arcadas y/o el vómito inducido por una diversidad de agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, fármacos cisplatino, ciclofosfámda, 5-fluoracilo, metotrexato, antraciclina, etc), han sido controladas por medio de infusión de propofol e bajas dosis en pacientes con resistencia a la profilaxis con fármacos anti-eméticos convencionales (por ejemplo, antagonistas de serotonina y corticosteroides).

El propofol se ha utilizado también para tratar pacientes con resistencia al estado epiléptico (Brown *et al.*, Pharmacother., 1998, 32, 1053-1059; Kuisma *et al.*, Epilepsia 1995, 36, 1241-1243; Walder *et al.*, Neurology 2002, 58, 1327-1332; Sutherland *et al.*, Anaesth. Intensive Care 1994, 22, 733-737). Además, los efectos anticonvulsivos del propofol han sido también mostrados en modelos de eficacia en rata y a dosis sub-anestésicas (Holtkamp *et al.*, Ann. Neurol. 2001, 49, 260-263; Hasan *et al.*, Pharmacol. Toxicol. 1994, 74, 50-53).

El propofol se ha utilizado también como antioxidante (Murphy *et al.*, Br. J. Anaesth. 1992, 68, 613-618; Sagara *et al.*, J. Neurochem. 1999, 73, 2524-2530; Young *et al.*, J. Anaesthesiol. 1997, 14, 320-326; Wang *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 2002, 452, 303-308). El propofol, a dosis utilizadas habitualmente para anestesia quirúrgica, presenta efectos antioxidantes observables en humanos (De la Cruz *et al.*, Anaesth. Analg. 1999, 89, 1050-1055). La patogénesis o las rutas dañinas subsiguientes en diversas enfermedades neurodegenerativas implican la aparición de especies de oxígeno reactivas y, por consiguiente, pueden ser tratadas o evitadas con antioxidantes (Simonian *et al.*, Pharmacol. Toxicol. 1996, 36, 83-106). Entre los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas específicas, las cuales pueden ser trata-

das o evitadas con antioxidantes se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación, la enfermedad de Friedrich, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica ("ALS"), la esclerosis múltiple ("MS"), la enfermedad de Pick, enfermedades inflamatorias y enfermedades provocadas por mediadores inflamatorios, tales como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-1.

5 Un problema significativo con la formulación y la utilización de propofol es su escasa solubilidad en agua. Por consiguiente, el propofol tiene que ser formulado especialmente en medios acuosos utilizando solubilizantes o emulsionantes (Briggs *et al.*, *Anaesthesia* 1982, 37, 1099-1101). Por ejemplo, en un producto comercial actual (Diprivan<sup>®</sup>, Astra-Zeneca) una emulsión aceite-en-agua (el emulsionante es la mezcla de lecitina Intralipid<sup>®</sup>), es utilizada para formular propofol (Picard *et al.*, *Anaesth. Analg.* 2000, 90, 963-969). Desafortunadamente, la formulación de emulsión  
10 aceite-en-agua provoca incomodidad y dolor en el punto de inyección.

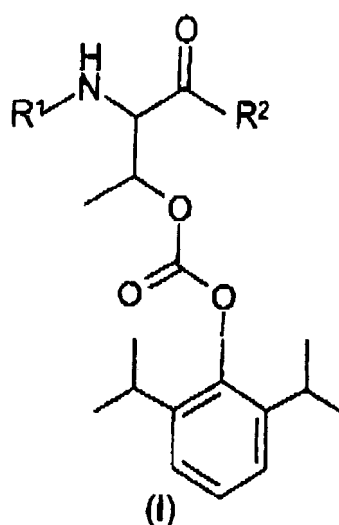
Una potencial solución a la pobre solubilidad en agua del propofol que evita la utilización de aditivos, solubilizantes o emulsionantes y el dolor en el punto de aplicación de la inyección, es un profármaco propofol estable, soluble en  
15 agua, que es convertido en propofol *in vivo*. (Hendler *et al.*, *Publicación Internacional* N<sup>o</sup>. WO 99/58555; Morimoto *et al.*, *International Publication* N. WO 00/48572; Hendler *et al.*, *patente de Estados Unidos* N<sup>o</sup>. 6.254.853; Stella *et al.*, *solicitud de patente de Estados Unidos* N<sup>o</sup>. US2001/0025035; Hendler, *Patente de Estados Unidos* n<sup>o</sup>. 6.362.234; Hendler, *Publicación Internacional* N<sup>o</sup>. WO 02/13810; Sagara *et al.*, *J. Neurochem* 1999, 73, 2524-2530; Banaszczyk *et al.*, *Anaesth. Analg.* 2002, 95, 1285-1292; Trapani *et al.*, *Int. J. Pharm.* 1998, 175, 195-204; Trapani *et al.*, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 1846-1854; Anderson *et al.*, *J. Med. Chem.* 2001, 44, 3582-2591; Popet *et al.*, *Med. Chem. Res.* 1992, 2; 16-21). Un problema significativo con estos profármacos de propofol es su elevada estabilidad *in vivo*. Esta estabilidad evita la liberación de concentraciones terapéuticamente significativas de propofol, particularmente cuando el profármaco es administrado por vía oral.

25 Por consiguiente, existe una necesidad de disponer de profármacos de propofol, los cuales sean suficientemente lábiles en condiciones fisiológicas para proporcionar concentraciones de propofol terapéuticamente eficaces, en particular, cuando el fármaco es administrado por vía oral.

### 3. Resumen

30 En el presente documento se describen profármacos de propofol, procedimientos para la preparación de profármacos de propofol, composiciones farmacéuticas de profármacos de propofol y procedimientos para la utilización de profármacos de propofol para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos tales como dolor causado por cefalea provocada por migraña, trastornos neurodegenerativos, y náuseas y vómitos asociados a cirugía post-operatoria o quimioterapia, los cuales satisfacen esta necesidad. En una realización, los profármacos de propofol y las composiciones farmacéuticas de los mismos son administrados por vía oral. En otra realización, los profármacos de propofol son transubucados a lo largo de la mucosa gastrointestinal a través de interacción con proteínas transportadoras expresadas dentro de enterocitos que revisten el tracto gastrointestinal.

40 En un primer aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula estructural (I)



o una de sus sales, hidratos, solvatos o N-óxidos del mismo farmacéuticamente aceptables, en donde

65 R<sup>1</sup> es seleccionado de entre el grupo que comprende hidrógeno, [R<sup>5</sup>NH(CHR<sup>4</sup>)<sub>p</sub>C(O)]-, R<sup>6</sup>-, R<sup>6</sup>C(O)- y R<sup>6</sup>OC(O)-; R<sup>2</sup> es -OR<sup>7</sup> ó -[NR<sup>8</sup>(CHR<sup>9</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>7</sup>];

## ES 2 315 897 T3

P y q son, independientemente, 1 ó 2;

5 cada uno de R<sup>4</sup> es seleccionado independientemente de entre el grupo que comprende hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilo sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, carbamoilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroalquilarilo y heteroalquilarilo sustituido u, opcionalmente, cuando R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están unidos a átomos adyacentes de carbono, entonces R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, conjuntamente con el átomo al cual están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o un anillo de cicloheteroalquilo sustituido;

10 R<sup>5</sup> es seleccionado de entre el grupo que comprende hidrógeno, R<sup>6</sup>-, R<sup>6</sup>C(O)- y R<sup>6</sup>OC(O)-;

15 R<sup>6</sup> es seleccionado de entre el grupo que comprende alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilaquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y heteroarilalquilo;

20 R<sup>7</sup> es seleccionado de entre el grupo que comprende hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido y heteroarilalquilo;

R<sup>8</sup> es seleccionado de entre el grupo que comprende hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido y heteroarilalquilo;

25 Cada uno de R<sup>9</sup> es seleccionado, independientemente, de entre el grupo que comprende hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilo sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, carbamoilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, u, opcionalmente, cuando R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están unidos a átomos adyacentes, entonces R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, conjuntamente con el átomo al cual están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o un anillo de cicloheteroalquilo sustituido;

30 Con la salvedad de que, cuando R<sup>2</sup> es  $-\text{[NR}^8(\text{CHR}^9)_q\text{C}(\text{O})\text{OR}^7]$ , entonces, R<sup>1</sup> no es  $[\text{R}^5\text{NH}(\text{CHR}^4)_p\text{C}(\text{O})]$ -.

35 En todavía otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden generalmente la administración de uno o más compuestos de Fórmula (I)-(III) y un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un diluyente, un soporte, un excipiente o un adyuvante. La elección del diluyente, soporte, excipiente o adyuvante dependerá, entre otros factores, del modo deseado de administración. En una realización, el modo de administración es oral.

40 En todavía otro aspecto, se proporcionan procedimientos para el tratamiento de diversas enfermedades o trastornos. Los procedimientos descritos en el presente documento comprenden, generalmente, la administración de uno o más compuestos de Fórmula (I)-(III), con vistas a alcanzar una concentración terapéuticamente eficaz de propofol en sangre y/o en tejido del un paciente. Los procedimientos resultan útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos, incluyendo, sin que ello represente ninguna limitación, el dolor causado por cefalea derivada de migraña, las náuseas y vómitos derivados de cirugía post-operatoria o las posteriores a quimioterapia (por ejemplo, epilepsia, enfermedad de Friedrich, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la esclerosis múltiple (MS), la enfermedad de Pick, etc.). Los procedimientos conllevan generalmente la administración a un paciente, que necesite del citado tratamiento o prevención, de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I)-(III), o de una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos de Fórmula (I)-(III).

55 En todavía otro aspecto, se proporcionan procedimientos para la inducción y/o el mantenimiento de anestesia o sedación en un mamífero. Los procedimientos conllevan, generalmente, la administración a un paciente, que precise de la citada anestesia o inducción de sedación y/o de mantenimiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmulas (I)-(III) o de una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos de Fórmulas (I)-(III).

### 60 4. Descripción detallada

#### 60 4.1 Definiciones

65 “Alquil”, por sí mismo o formando parte de otro sustituyente, hace referencia a un radical hidrocarbonado monovalente cíclico o de cadena lineal, ramificado, saturado o insaturado, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno procedente de un átomo de carbono sencillo de un padre alcano, alqueno o alquino. Entre los grupos alquilo habituales se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación, metilo; etilos, tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos, tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, etc.; butilos, tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-

## ES 2 315 897 T3

ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo; y similares.

5 El término “alquilo” pretende incluir específicamente grupos que tienen cualquier grado o nivel de saturación, a saber, grupos que tienen exclusivamente enlaces sencillos carbono-carbono, grupos que tienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono, grupos que tienen uno o más enlaces triples carbono-carbono y grupos que tienen mezclas de enlaces sencillos, dobles y triples carbono-carbono. Cuando se pretende lograr un nivel específico de saturación, se utilizan las expresiones “alcanilo”, “alquenilo” y “alquinilo”. Preferiblemente, un grupo alquilo comprende entre 1  
10 y 20 átomos de carbono, más preferiblemente entre 1 y 10 átomos de carbono, incluso más preferiblemente entre 1 y 6 átomos de carbono. La expresión “alquilo  $C_{1-6}$ ” se refiere a un grupo alquilo que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono.

15 El término “*alcanilo*”, por si mismo o formando parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquílico cíclico o de cadena lineal, ramificado saturado, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno procedente de un átomo de carbono sencillo de un alcano padre. Entre los grupos alcanilo habituales se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación, metanilo; etanilo; propanilos, tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc; butanilos, tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), ciclobutan-1-ilo, etc; y similares.

20 El término “*alquenilo*”, por si mismo o formando parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquílico cíclico o de cadena lineal, ramificado insaturado, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un alqueno padre. El grupo puede presentarse ya sea bajo conformación cis o trans, alrededor del doble enlace(s). Entre los grupos alquenilo habituales se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación, etenilo; propenilos, tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos, tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc; y similares.

30 El término “*alquinilo*”, por si mismo o formando parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquílico cíclico o de cadena lineal, ramificado insaturado, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno procedente de un átomo de carbono sencillo de un alquino padre. Entre los grupos alquinilo habituales se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación, etinilo; propinilos, tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc; butinilos, tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc; y similares.

35 El término “*acilo*”, por si mismo o formando parte de otro sustituyente, se refiere a un radical  $-C(O)R^{30}$ , donde  $R^{30}$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, tal y como se ha definido en el presente documento. Entre los ejemplos representativos se incluyen, sin que ellos represente ninguna limitación, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo  
40 y similares.

45 El término “*alcoxi*”, por si mismo o formando parte de otro sustituyente, se refiere a un radical  $-OR^{31}$ , donde  $R^{31}$  representa un grupo cicloalquilo o alquilo, tal y como se define en el presente documento. Entre los ejemplos representativos se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclohexiloxi y similares.

El término “*alcoxycarbonilo*”, por si mismo o formando parte de otro sustituyente, se refiere a un radical  $-C(O)OR^{31}$ , en donde  $R^{31}$  es tal como se ha definido anteriormente.

50 El término “*arilo*”, por si mismo o formando parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarbonado aromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno procedente de un átomo de carbono sencillo de un sistema de anillo aromático padre. Entre los grupos arilo habituales se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenaantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naptaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. Preferiblemente, un grupo arilo comprende entre 6 y 20 átomos de carbono, más preferiblemente entre 6 y 12 átomos de carbono.

60 El término “*arilalquilo*”, por si mismo o formando parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquílico acíclico, en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, habitualmente un átomo de carbono  $sp^3$  o terminal, es sustituido por un grupo arilo. Entre los grupos arilalquilo habituales se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo, y similares. Cuando lo que se pretende obtener es restos alquílicos específicos, se utiliza la nomenclatura arilalcanilo, arilalquenilo y/o arilalquinilo. Preferiblemente, un grupo arilalquilo es arilalquil  
65 ( $C_{6-30}$ ), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es ( $C_1-C_{10}$ ) y el resto arilo es ( $C_6-C_{20}$ ), más preferiblemente, un grupo arilalquilo es arilalquilo ( $C_6-C_{20}$ ), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo, o alquinilo del grupo arilalquilo es ( $C_1-C_8$ ) y el resto arilo es ( $C_6-C_{12}$ ).

El término “*carbamoilo*”, por si mismo o formando parte de otro sustituyente, se refiere a un radical  $-C(O)N(R^{32})R^{33}$  donde  $R^{32}$  y  $R^{33}$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, tal y como se define en el presente documento.

El término “*cicloalquilo*”, por si mismo o formando parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquílico cíclico saturado o insaturado. Cuando se pretende obtener un nivel específico de saturación, se utiliza la nomenclatura “cicloalcanilo” o “cicloalquenilo”. Entre los grupos cicloalquilo habituales se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación, grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, y similares. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo ( $C_3-C_{10}$ ), más preferiblemente, cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ).

El término “*cicloheteroalquilo*”, por si mismo o formando parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquílico cíclico saturado o insaturado, en el cual uno o más átomos de carbono (y cualquiera de los átomos de hidrógeno asociados) son independientemente reemplazados por el mismo o diferente heteroátomo. Entre los heteroátomos habituales para reemplazar el(los) átomo(s) de carbono se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación, N, P, O, S, Si, etc. Cuando se pretende obtener un nivel específico de saturación, se utiliza la nomenclatura “cicloheteroalcanilo” o “cicloheteroalquenilo”. Entre los grupos cicloheteroalquilo habituales se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación, grupos derivados de epóxidos, azirinas, tiranos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidino, quinuclidina y similares.

Los términos “heteroalquilo, heteroalcanilo, heteroalquenilo y heteroalquinilo”, por si mismos o formando parte de otro sustituyente, se refieren a grupos alquilo, alcanilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente, en los que uno o más de los átomos de carbono (y cualquiera de los átomos de carbono asociados) son, independientemente, reemplazados por los mismos o diferentes grupos heteroatómicos. Entre los grupos heteroatómicos habituales que pueden ser incluidos en estos grupos se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-O-O-$ ,  $-S-S-$ ,  $-O-S-$ ,  $-NR^{34}R^{35}-$ ,  $=N-N=$ ,  $-N=N-$ ,  $-N=N-NR^{36}R^{37}$ ,  $-PR^{38}-$ ,  $-P(O)_2-$ ,  $-POR^{39}-$ ,  $-O-P(O)_2-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SnR^{40}R^{41}-$  y similares, donde  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$  y  $R^{41}$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo o heteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroalquilarilo sustituido.

El término “*heteroarilo*”, por si mismo o formando parte de otro sustituyente, se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno procedente de un átomo de carbono sencillo de un sistema de anillo heteroaromático padre. Entre los grupos heteroarilo habituales se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación, grupos derivados de acridina, arsinol, carbazol,  $\beta$ -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, pirimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. Preferiblemente, el grupo heteroarilo tiene entre 5 y 20 miembros heteroarilo, más preferiblemente entre 5 y 10 miembros heteroarilo. Los grupos heteroarilo preferidos son aquellos que derivan de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

El término “*heteroarilalquilo*”, por si mismo o formando parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquílico acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, habitualmente un átomo de carbono  $sp^3$  o terminal, es sustituido por un grupo heteroarilo. Cuando se intenta obtener restos alquílicos específicos, se utiliza la nomenclatura heteroalquilalcanilo, heteroarilalquenilo y/o heteroarilalquinilo. En realizaciones preferidas, el grupo heteroarilalquilo es un grupo heteroarilalquilo de entre 6 y 30 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo tiene entre 1 y 10 miembros, y el resto heteroarilo es un grupo heteroarilo de entre 5 y 20 miembros, más preferiblemente un grupo heteroarilalquilo de entre 6 y 20 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo heteroarilalquilo tiene entre 1 y 8 miembros y el resto heteroarilo es un grupo heteroarilo de entre 5 y 12 miembros.

El término “sistema de anillo aromático padre” se refiere a un sistema de anillo policíclico o cíclico insaturado que tiene un sistema de  $n$  electrones conjugado. Incluidos específicamente dentro de la definición de “sistema de anillo aromático padre”, se encuentran sistemas de anillo fusionados en los cuales uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos son saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, fluoreno, indano, fenaleno, etc. Entre los sistemas de anillo aromáticos habituales se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación, aceantrileno, acenaftrileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiaden, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares.

El término “sistema de anillo heteroaromático padre” se refiere a un sistema de anillo aromático en el cual uno o más de los átomos de carbono (y cualquiera de los átomos de hidrógeno asociados) son independientemente reemplazados por el mismo o diferente heteroátomo. Entre los heteroátomos habituales para reemplazar los átomos de carbono se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación, N, P, O, S, Si, etc. Específicamente incluidos dentro de la definición de “sistemas de anillo heteroaromático padre” se encuentran sistemas de anillo fusionados, en los

cuales uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos son saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, arsindol, benzodioxano, benzofurano, cromano, cromeno, indol, indolina, xanteno, etc. Entre los sistemas de anillos aromáticos habituales se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación, arsindol, carbazol,  $\beta$ -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares.

El término “*sal farmacéuticamente aceptable*” se refiere a una sal de un compuesto de Fórmula (I)-(III), que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto padre. Entre las citadas sales se incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o las formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fuma rico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido camforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptanoico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto padre es reemplazado por un ión metálico, por ejemplo, un ión metálico alcalino, un ión alcalinotérreo, o un ión aluminio; o se coordina con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.

El término “*vehículo farmacéuticamente aceptable*” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o soporte con el que se administra un compuesto de Fórmula (I)-(III).

El término “*paciente*” incluye humanos. Los términos “humano” y “paciente” se utilizan en el presente documento de forma intercambiable.

El término “*PEPTI*” se refiere a una proteína transportadora de oligopéptido que normalmente absorbe dipéptidos y tripéptidos (y estructuras relacionadas) en determinados tejidos, tales como intestino (Adibi, S.A., Gastroenterology 1997, 113, 332-340; Leibach *et al.*, Ann. Rev. Nutr. 1996, 16, 99-119).

Los términos “*prevenir*” o “*prevención*” se refieren a una reducción en el riesgo derivado de adquirir una enfermedad o trastorno (a saber, de provocar al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad que no tiene que desarrollarse en un paciente que puede estar expuesto a o predispuesto a la enfermedad, pero que no experimenta todavía los síntomas de la enfermedad).

El término “*profármaco*” se refiere a un derivado de una molécula de fármaco que requiere una transformación dentro del organismo para liberar el fármaco activo. Los profármacos son frecuentemente, aunque no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que son convertidos en el fármaco padre. Un fármaco que contiene un grupo hidroxilo puede ser convertido en, por ejemplo, en un éster, carbonato, aciloxialquilo o sulfonato, el cual puede ser hidrolizado *in vivo* para proporcionar el compuesto hidroxilo. Los profármacos para fármacos con grupos funcionales diferentes a los listados anteriormente resultan bien conocidos por parte del experto en la materia.

El término “*pro-resto*” se refiere a una forma de grupo protector que cuando se utiliza para enmascarar un grupo funcional dentro de una molécula fármaco convierte el fármaco en un profármaco. Habitualmente, el pro-resto permanecerá unido al fármaco a través de enlace(s) que son rotos por medios enzimáticos o no enzimáticos *in vivo*.

El término “*grupo protector*” se refiere a una agrupación de átomos que cuando se encuentra unido a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascara, reduce o evita la reactividad del grupo funcional. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en Green *et al.*, “Protective Groups in Organic Chemistry”, (Wiley, 2nd ed., 1991) y Harrison *et al.*, “Compendium of Synthetic Organic Methods”, vol. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Entre los grupos protectores representativos se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (“CBz”), tert-butoxicarbonilo (“Boc”), trimetilsililo (“TMS”), 2-trimetilsililetanosulfonilo (“SES”), grupos tritilo y tritilo sustituidos, alcoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (“Fmoc”), nitro-veratriloxicarbonilo (“NVOC”) y similares. Entre los grupos protectores de hidroxilo representativos se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación, aquellos en los que el grupo hidroxilo está o bien acilado o alquilado, tales como éteres bencilo y tritilo, al igual que éteres alquílicos, éteres tetrahidropiránfilicos, éteres trialkilsilílicos y éteres alílicos.

El término “*sustituido*” se refiere a un grupo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno son independientemente reemplazados por el mismo o diferente sustituyente(s). Entre los sustituyentes habituales se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación, -M, -R<sup>60</sup>, -O<sup>-</sup>, =O, -OR<sup>60</sup>, -SR<sup>60</sup>, -S<sup>-</sup>, =S, -NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, =NR<sup>60</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>60</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>60</sup>, -P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>60</sup>)(O<sup>-</sup>), -OP(O)(OR<sup>60</sup>)(OR<sup>61</sup>), -C(O)R<sup>60</sup>, -C(S)R<sup>60</sup>, -C(S)R<sup>60</sup>, -C(O)OR<sup>60</sup>, -C(O)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, -C(O)O-, -C(S)OR<sup>60</sup>, -NR<sup>62</sup>C(O)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, -NR<sup>62</sup>C(S)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, -NR<sup>62</sup>C(NR<sup>63</sup>)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup> y -C(NR<sup>62</sup>)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, en donde M es independientemente un halógeno; R<sup>60</sup>, R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> y R<sup>63</sup> son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido,

cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, u, opcionalmente,  $R^{60}$  y  $R^{61}$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido, y  $R^{64}$  y  $R^{65}$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido u, opcionalmente,  $R^{64}$  y  $R^{65}$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Preferiblemente, entre los sustituyentes se incluyen  $-M$ ,  $-R^{60}$ ,  $=O$ ,  $-OR^{60}$ ,  $-SR^{60}$ ,  $-S^-$ ,  $=S$ ,  $-NR^{60}R^{61}$ ,  $=NR^{60}$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-S(O)_2R^{60}$ ,  $-OS(O)_2O^-$ ,  $-OS(O)_2R^{60}$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OR^{60})(O^-)$ ,  $-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$ ,  $-C(O)R^{60}$ ,  $-C(S)R^{60}$ ,  $-C(S)R^{60}$ ,  $-C(O)R^{60}$ ,  $-C(O)NR^{60}R^{61}$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-NR^{62}C(O)NR^{60}R^{61}$ , más preferiblemente,  $-M$ ,  $-R^{60}$ ,  $=O$ ,  $-OR^{60}$ ,  $-SR^{60}$ ,  $-NR^{60}R^{61}$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2R^{60}$ ,  $-P(O)(OR^{60})(O^-)$ ,  $-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$ ,  $-C(O)R^{60}$ ,  $-C(O)OR^{60}$ ,  $-C(O)NR^{60}R^{61}$ ,  $-C(O)O^-$ , muy preferiblemente,  $-M$ ,  $-R^{60}$ ,  $=O$ ,  $-OR^{60}$ ,  $-SR^{60}$ ,  $-NR^{60}R^{61}$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2R^{60}$ ,  $-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$ ,  $-C(O)R^{60}$ ,  $-C(O)O^-$ , donde  $R^{60}$ ,  $R^{61}$  y  $R^{62}$  son tal como se ha definido anteriormente.

El término “transportado por el transportador PEPT1” se refiere a la translocación de una molécula a través de una membrana de una célula que expresa el transportador PEPT1. La translocación tiene lugar a través de interacción con el transportador y es energizado por medio de cotransporte de iones  $H^+$  a través de la membrana.

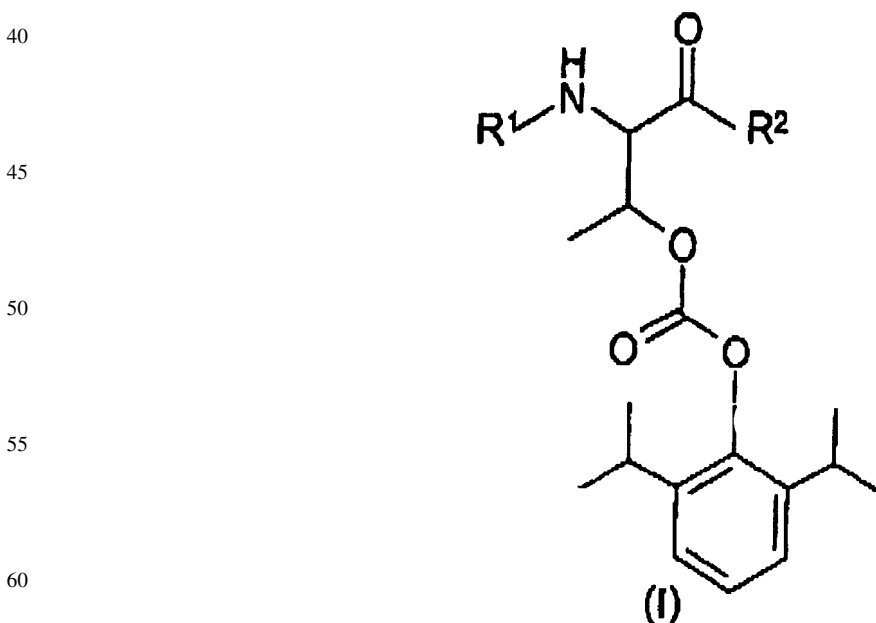
Los términos “tratar” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno hace referencia a uno más de los siguientes: (1) mejorar la enfermedad o trastorno (a saber, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma); (2) mejorar al menos un parámetro físico, el cual puede ser no discernible por el paciente; (3) inhibir la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos; y (4) retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto o composición que, cuando es administrada a un paciente, resulta suficiente para afectar a la terapia deseada. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará en función del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del paciente que tiene que ser tratado.

La referencia se efectuará ahora en detalle para determinados compuestos y procedimientos de preparación y administración de estos compuestos. La invención no queda limitada a aquellos compuestos y procedimientos, sino que más bien es definida por la reivindicación(es) que surgen del presente documento.

#### 4.2 Compuestos

Los compuestos descritos en el presente documento son profármacos de propofol. Se proporciona una primera clase de profármacos de propofol, incluyendo compuestos de Fórmula estructural (I):



o una de sus sales, hidratos, solvatos o N-óxidos farmacéuticamente aceptables, en donde:

$R^1$  es seleccionado de entre el grupo que comprende hidrógeno,  $[R^5NH(CHR^4)_pC(O)]-$ ,  $R^6-$ ,  $R^6C(O)-$  y  $R^6OC(O)-$ ;

$R^2$  es  $-OR^7$  ó  $-[NR^8(CHR^9)_qC(O)OR^7]$ ;

## ES 2 315 897 T3

P y q son, independientemente, 1 ó 2;

5 cada uno de R<sup>4</sup> es seleccionado independientemente de entre el grupo que comprende hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilo sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, carbamoilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido o, opcionalmente, cuando R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están unidos a átomos adyacentes de carbono, entonces R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o un anillo de cicloheteroalquilo sustituido;

10 R<sup>5</sup> es seleccionado de entre el grupo que comprende hidrógeno, R<sup>6</sup>-, R<sup>6</sup>C(O)- y R<sup>6</sup>OC(O)-;

15 R<sup>6</sup> es seleccionado de entre el grupo que comprende alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y heteroarilalquilo;

20 R<sup>7</sup> es seleccionado de entre el grupo que comprende hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido y heteroarilalquilo;

25 R<sup>8</sup> es seleccionado de entre el grupo que comprende hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido y heteroarilalquilo;

30 cada uno de R<sup>9</sup> es seleccionado, independientemente, de entre el grupo que comprende hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilo sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, carbamoilo, carbamoilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, u, opcionalmente, cuando R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están unidos a átomos adyacentes de carbono, entonces R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o un anillo de cicloheteroalquilo sustituido;

Con la salvedad de que, cuando R<sup>2</sup> es  $-\text{[NR}^8(\text{CHR}^9)_q\text{C}(\text{O})\text{OR}^7]$ , entonces, R<sup>1</sup> no es  $[\text{R}^5\text{NH}(\text{CHR}^4)_p\text{C}(\text{O})]$ -.

35 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) deriva de  $\alpha$ -aminoácidos, por ejemplo  $[\text{H}_2\text{N}(\text{CHR}^4)\text{C}(\text{O})\text{OH}]$  y/o  $[\text{HNR}^8(\text{CHR}^9)\text{C}(\text{O})\text{OH}]$  incluyendo, sin que ello represente ninguna limitación, los 20 aminoácidos generalmente codificados y los aminoácidos no codificados, tales como, por ejemplo, ácido 2,3-diaminobutírico, ácido 2,4-diaminobutírico, hidroxilisina, homoserina, homoarginina, homotirosina, homocisteína, homofenilalanina, citrulina, sarcosina, ortinina, N-metilleucina, kinurenina, penicilamina, 4-aminofenilalanina, 3-(2-naftil)alanina, 3-(1-naftil)alanina, metionina-sulfona, metionina sulfóxido, t-butilalanina, 4-hidroxifenilglicina, aminoalanina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, vinilalanina, propargilglicina, 1,2,4-triazolo-3-alanina, 4,4,4-trifluorotreonina, tironina, 6-hidroxitriptófano, 5-hidroxitriptófano, 3-hidroxi-kinuremina, 3-aminotirosina, trifluorometilalanina, (2-(4-piridil)etil)cisteína; 3,4-dimetoxifenilalanina, 3-(2-tiazolil)alanina, ácido iboténico, ácido quisqualico, 3-trifluorometilfenilalanina, 4-trifluorometilfenilalanina, t-butilglicina, ciclopentilglicina, ciclohexilglicina, fenilglicina, ciclohexilalanina, tiohistidina, 3-metoxitirosina, norleucina, norvalina, aloisoleucina, tioprolina, deshidroprolina, hidroxiprolina, ácido isonipectólico, homoprolina, N-acetilisina, ácido aminofenilbutírico, fenilalaninas sustituidas en la posición orto, meta o para del resto fenilo con uno o dos de los siguientes grupos: un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno o nitro o sustituido por un grupo metilendioxi,  $\beta$ -2- y 3-tienilalanina,  $\beta$ -2 y 3-furanilalanina, 2-, 3- y 4-piridilalanina,  $\beta$ -(benzotienil-2- y 3-il)alanina,  $\beta$ -(1- y 2-naftil)alanina, ésteres O-sulfato, O-fosfato y O-carboxilato de tirosina, 3-sulfo-tirosina, 3-carboxi-tirosina, 3-fosfo-tirosina, éster del ácido 4-metanosulfónico de tirosina, éster del ácido metanofosfónico de tirosina, 3,5-diyodotirosina o 3-nitrotirosina.

55 En otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), R<sup>1</sup> es hidrógeno o  $[\text{R}^5\text{NH}(\text{CHR}^4)_p\text{C}(\text{O})]$ -, donde p es 1. Preferiblemente, R<sup>4</sup> es hidrógeno, alcanilo, alcanilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalcanilo, heteroarilalcanilo o heteroarilalcanilo sustituido, u, opcionalmente, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

60 En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), R<sup>1</sup> es  $[\text{R}^5\text{NH}(\text{CHR}^4)_p\text{C}(\text{O})]$ -, p es 1, R<sup>5</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es hidrógeno, alcanilo o cicloalcanilo. Preferiblemente, R<sup>4</sup> es hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

65 En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), R<sup>1</sup> es  $[\text{R}^5(\text{CHR}^4)_p\text{C}(\text{O})]$ -, p es 1, R<sup>5</sup> es hidrógeno, y R<sup>4</sup> es alcanilo sustituido. Preferiblemente, R<sup>4</sup> es  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{SH}$ ,  $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ .

En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), R<sup>1</sup> es  $[\text{R}^5\text{NH}(\text{CHR}^4)_p\text{C}(\text{O})]$ -, p es 1, R<sup>5</sup> es hidrógeno, y R<sup>4</sup> es arilo, arilalcanilo, arilalcanilo sustituido, o heteroarilalcanilo. Preferiblemente, R<sup>4</sup> es fenilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-imidazolimetilo o 3-indolimetilo.

## ES 2 315 897 T3

En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (I),  $R^1$  es  $[R^5(CHR^4)_pC(O)]-$ ,  $p$  es 1,  $R^4$  y  $R^5$ , conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Preferiblemente,  $R^4$  y  $R^5$ , conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo de azetidina, pirrolidina o piperidina.

5 En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (I),  $R^1$  es  $[R^5NH(CHR^4)_pC(O)]-$ ,  $p$  es 1,  $R^4$  es hidrógeno, alcanilo, alcanilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalcanilo, arilalcanilo sustituido, cicloalcanilo, heteroarilalcanilo, o heteroarilalcanilo sustituido,  $R^5$  es  $R^6-$ ,  $R^6C(O)-$  ó  $R^6OC(O)-$  y  $R^6$  es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, o heteroarilalquilo. Preferiblemente,  $R^6$  es alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido.

10 En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (I),  $R^1$  es hidrógeno o  $[R^5NH(CHR^4)_pC(O)]-$ ,  $p$  es 2,  $R^4$  es, preferiblemente, hidrógeno, alcanilo, alcanilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalcanilo, arilalcanilo sustituido, cicloalcanilo, heteroarilalcanilo, o heteroarilalcanilo sustituido, u, opcionalmente, cuando  $R^4$  y  $R^5$  están unidos a átomos adyacentes, entonces  $R^4$  y  $R^5$ , conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

15 En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (I),  $R^1$  es  $[R^5NH(CHR^4)_pC(O)]-$ ,  $p$  es 2,  $R^4$  es hidrógeno, alcanilo, alcanilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalcanilo, arilalcanilo sustituido, cicloalcanilo, heteroarilalcanilo, o heteroarilalcanilo sustituido. Preferiblemente,  $R^4$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido.

20 En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (I),  $R^1$  es  $[R^5(CHR^4)_pC(O)]-$ ,  $p$  es 2,  $R^5$  es hidrógeno y  $R^4$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido.

25 En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (I),  $R^2$  es  $-OR^7$  y  $R^7$  es hidrógeno, alquilo, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, o arilalquilo sustituido. Preferiblemente,  $R^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido.

30 En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (I),  $R^2$  es  $-[NR^8(CHR^9)_qC(O)OR^7]$ ,  $q$  es 1,  $R^7$  es hidrógeno, alquilo, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, o arilalquilo sustituido. Preferiblemente,  $R^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido.

35 En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (I),  $R^2$  es  $-[NR^8(CHR^9)_qC(O)OR^7]$ ,  $q$  es 1,  $R^8$  es hidrógeno y  $R^9$  es hidrógeno, alcanilo, alcanilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalcanilo, arilalcanilo sustituido, cicloalcanilo, heteroarilalcanilo o heteroarilalcanilo sustituido. Preferiblemente,  $R^7$  es hidrógeno, alquilo, arilo, arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, más preferiblemente,  $R^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido.

40 En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (I),  $R^2$  es  $-[NR^8(CHR^9)_qC(O)OR^7]$ ,  $q$  es 1,  $R^7$  es hidrógeno, alquilo, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, o arilalquilo sustituido,  $R^8$  es hidrógeno y  $R^9$  es hidrógeno, alcanilo o cicloalcanilo. Preferiblemente,  $R^9$  es hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Preferiblemente,  $R^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido.

45 En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (I),  $R^2$  es  $-[NR^8(CHR^9)_qC(O)OR^7]$ ,  $q$  es 1,  $R^7$  es hidrógeno, alquilo, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, o arilalquilo sustituido,  $R^8$  es hidrógeno y  $R^9$  es alcanilo sustituido. Preferiblemente,  $R^9$  es  $-CH_2OH$ ,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-CH_2CH_2CO_2H$ ,  $-CH_2CONH_2$ ,  $-CH_2CH_2CONH_2$ ,  $-CH_2CH_2SCH_3$ ,  $-CH_2SH$ ,  $-CH_2(CH_2)_3NH_2$  o  $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ . Preferiblemente,  $R^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido.

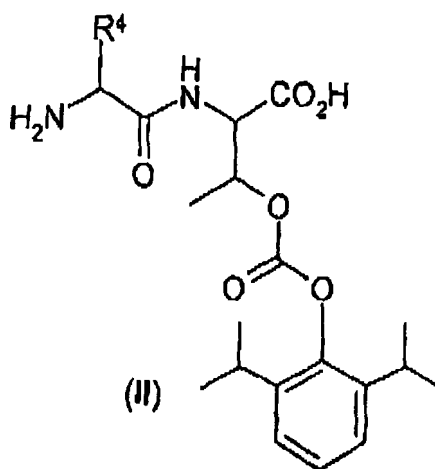
50 En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (I),  $R^2$  es  $-[NR^8(CHR^9)_qC(O)OR^7]$ ,  $q$  es 1,  $R^7$  es hidrógeno, alquilo, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, o arilalquilo sustituido,  $R^8$  es hidrógeno y  $R^9$  es arilo, arilalcanilo, arilalcanilo sustituido o heteroarilalcanilo. Preferiblemente,  $R^9$  es fenilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-imidazolilmetilo o 3-indolilmetilo. Preferiblemente,  $R^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido.

55 En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (I),  $R^2$  es  $-[NR^8(CHR^9)_qC(O)OR^7]$ ,  $q$  es 1,  $R^7$  es hidrógeno, alquilo, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, o arilalquilo sustituido y  $R^8$  y  $R^9$ , conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o de cicloheteroalquilo sustituido. Preferiblemente,  $R^8$  y  $R^9$ , conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo de azetidina, pirrolidina o piperidina. Preferiblemente,  $R^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido.

60 En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (I),  $R^2$  es  $-[NR^8(CHR^9)_qC(O)OR^7]$ ,  $q$  es 2,  $R^7$  es hidrógeno, alquilo, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, o arilalquilo sustituido y  $R^9$  es hidrógeno, alcanilo, alcanilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalcanilo, arilalcanilo sustituido, cicloalcanilo, heteroarilalcanilo o heteroarilalcanilo sustituido. Preferiblemente,  $R^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido. Preferiblemente,  $R^8$  es hidrógeno y  $R^9$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido.

## ES 2 315 897 T3

En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (I),  $R^1$  es  $[R^5NH(CHR^4)_pC(O)]-$ , p es 1,  $R^5$  es hidrógeno,  $R^2$  es -OR para proporcionar un compuesto de Fórmula (II):



o una de sus sales, hidratos, solvatos o N-óxidos farmacéuticamente aceptables, en donde  $R^4$  es hidrógeno, alcanilo, alcanilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalcanilo, arilalcanilo sustituido, cicloalcanilo, heteroarilalcanilo o heteroarilalcanilo sustituido.

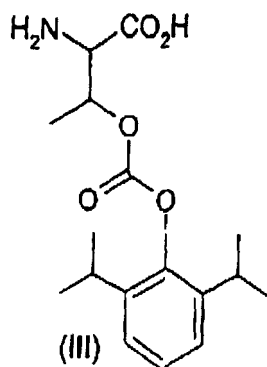
En algunas realizaciones de un compuesto de Fórmula (II),  $R^4$  es hidrógeno, alcanilo o cicloalcanilo. Preferiblemente,  $R^4$  es hidrógeno, alcanilo o cicloalcanilo. Preferiblemente,  $R^9$  es hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, ciclopentilo o ciclohexilo

En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (II),  $R^4$  es alcanilo sustituido. Preferiblemente,  $R^4$  es - $CH_2OH$ , - $CH(OH)CH_3$ , - $CH_2CO_2H$ , - $CH_2C_2CO_2H$ , - $CH_2CONH_2$ , - $CH_2CH_2CONH_2$ , - $CH_2CH_2SCH_3$ , - $CH_2SH$ , - $CH_2(CH_2)_3NH_2$  o - $CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ .

En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (II),  $R^4$  es arilo, arilalcanilo, arilalcanilo sustituido o heteroarilalcanilo. Preferiblemente,  $R^4$  es fenilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-imidazolimetilo o 3-indolimetilo.

En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (II), el carbono  $\alpha$  del resto aminoácido N-terminal tiene la configuración L. En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (II), el carbono  $\alpha$  del resto aminoácido N-terminal tiene la configuración D. En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (II), el carbono  $\alpha$  del resto aminoácido C-terminal tiene la configuración L. En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (II), el carbono  $\alpha$  del resto aminoácido C-terminal tiene la configuración D. En todavía otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (II), los carbonos  $\alpha$  de los restos aminoácidos C-terminales y los carbonos  $\alpha$  de los restos aminoácidos N-terminales tienen la configuración L.

En todavía otra realización de un compuesto de Fórmula (I),  $R^1$  es hidrógeno y  $R^2$  es -OH, para proporcionar un compuesto de Fórmula (III):



o una de sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

## ES 2 315 897 T3

En alguna realización de un compuesto de Fórmula (III), el carbono  $\alpha$  del resto aminoácido tiene la configuración L. En otras realizaciones de un compuesto de Fórmula (III), el carbono  $\alpha$  del resto aminoácido tiene la configuración D.

5 Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser identificados o bien por su estructura química y/o nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico generan un conflicto, la estructura química resulta la determinativa en la identificación del compuesto.

10 Los compuestos químicos descritos en el presente documento pueden tener uno o más centros quirales y uno o más dobles enlaces y, por consiguiente, pueden existir en forma de estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (a saber, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereoisómeros. Por consiguiente, cuando no se especifica la estereoquímica del centro quiral, las estructuras químicas descritas en el presente documento abarcan la totalidad de posibles configuraciones en esos centros quirales, incluyendo la forma estereoquímicamente pura (por ejemplo, la geométricamente pura, la enantioméricamente pura o la diastereoisoméricamente pura) y las mezclas de enantiómeros y de estereoisómeros. Las mezclas de enantiómeros y de estereoisómeros pueden ser resueltas en sus componentes enantiómeros o estereoisómeros utilizando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral que son bien conocidas por parte del experto en la materia. Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir bajo varias formas tautómeras, incluyendo la forma enol, la forma ceto y las mezclas de las mismas. Por consiguiente, las estructuras químicas descritas en el presente documento abarcan la totalidad de formas tautómeras de los compuestos ilustrados.

20 Entre los compuestos descritos en el presente documento pueden también incluirse compuestos marcados isotópicamente, en los cuales uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada convencionalmente en la naturaleza. Entre los ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ .

25 Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir tanto bajo forma solvatada como bajo forma no solvatada, incluyendo las formas hidratadas y los N-óxidos. En general, las formas hidratadas, solvatadas y N-óxido caen dentro del campo de la presente invención. Determinados compuestos pueden existir bajo múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en el presente documento y se intenta que queden incluidas dentro del campo de la presente descripción. Además, debe darse por entendido que, cuando se ilustran las estructuras parciales de los compuestos, los paréntesis indican el punto de unión de la estructura parcial al resto de la molécula.

30 Los compuestos que tienen las Fórmulas estructurales (I)-(III) pueden ser administrados por vía oral o ser suministrados a través de las células (a saber, enterocitos) que revisten el lumen del tracto gastrointestinal. Sin pretender quedar vinculados por ningún mecanismo de transporte en particular, algunos de los compuestos de las Fórmulas estructurales (I)-(III) pueden ser sustratos para el sistema de transporte de péptidos intestinales acoplados a protón ("PEPT1") (Libach *et al.*, Annu. Rev. Nutr. 1996, 16, 99-119), los cuales, median habitualmente en la absorción celular de péptidos intactos pequeños que comprenden dos o tres aminoácidos que proceden de la digestión de proteínas de la dieta. En el intestino, donde los pequeños péptidos no son eficazmente absorbidos por difusión pasiva, el PEPT1 puede actuar como un vehículo para su absorción eficaz a través de la membrana apical de la mucosa gástrica.

35 En el Ejemplo 23 del presente documento se describen procedimientos para determinar si los compuestos de las Fórmulas (I)-(III) sirven como sustratos para transportador PEPT1 (ver la Sección 5). Para ensayar el transporte de compuestos de Fórmulas (I)-(III) por medio de transportador PEPT1, pueden utilizarse sistemas *in vitro*, los cuales utilizan células obtenidas a través de ingeniería genética para expresar de forma heteróloga el sistema de transporte, o líneas celulares que expresan de forma endógena al transportador (por ejemplo, células Caco-2). En el Ejemplo 24 del presente documento se describen procedimientos estándar para la evaluación de la conversión enzimática de los compuestos profármaco propofol a propofol *in vitro*.

40 En el Ejemplo 25 se describe la administración oral de compuestos profármaco propofol a monos y se ilustra el hecho de que los profármacos transportados activamente pueden proporcionar reforzamientos significativos en la biodisponibilidad oral del propofol.

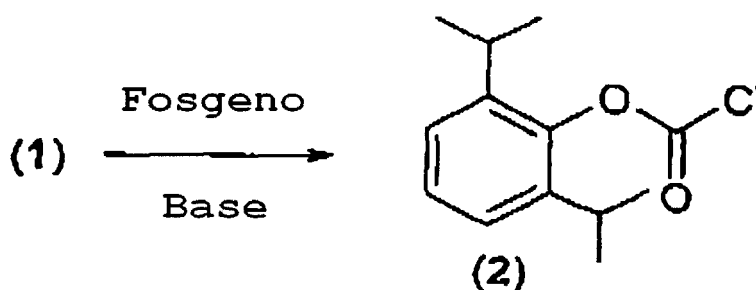
### 55 4.3 Síntesis de compuestos profármaco de propofol

Los compuestos de Fórmulas (I)-(III) pueden ser obtenidos a través de los procedimientos de síntesis descritos en los esquemas 1 a 3. Los productos de partida que resultan de utilidad para la preparación de estos compuestos e intermedios de los mismos se encuentran disponibles en el comercio o pueden ser obtenidos a través de procedimientos de síntesis que son bien conocidos (Harrison *et al.*, "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8, (John Wiley and Sons, 1971-1996); "Beilstein Handbook of Organic Chemistry", Frankfurt, Germany; Feiser *et al.*, "Reagents for Organic Synthesis", Volumes 1-17, Wiley Interscience, Trost *et al.*, "Comprehensive Organic Synthesis", Pergamon Press, 1991; "Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry", Volumes 1-45, Karger, 1991; March, "Advanced Organic Chemistry", Wiley Interscience, 1991; Larock "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989; Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1995). Otros procedimientos de síntesis de los compuestos descritos en el presente documento resultarán rápidamente evidentes para los expertos en la materia. Por consiguiente, los procedimientos presentados en los esquemas 1-2 del presente documento son más ilustrativos que amplios.

Bloques de construcción de aminoácidos, útiles para la preparación de los compuestos de Fórmulas (I)-(III) incorporan habitualmente uno o más grupos protectores. Entre los ejemplos no limitadores de grupos de protección útiles para el átomo de nitrógeno de los citados aminoácidos se incluyen, restos tert-butiloxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), mientras que en el caso de grupo carboxilo, los grupos protectores incluyen ésteres tert-butílicos, bencilícos, y 9-fluorenilmetílicos. En estas reacciones se utilizaron aminoácidos de estereoquímica L- ó D-. El resto treonina en los compuestos de Fórmulas (I)-(III) puede ser obtenido a partir de L-treonina, D-treonina o los análogos epímeros L-alotreonina y D-alotreonina.

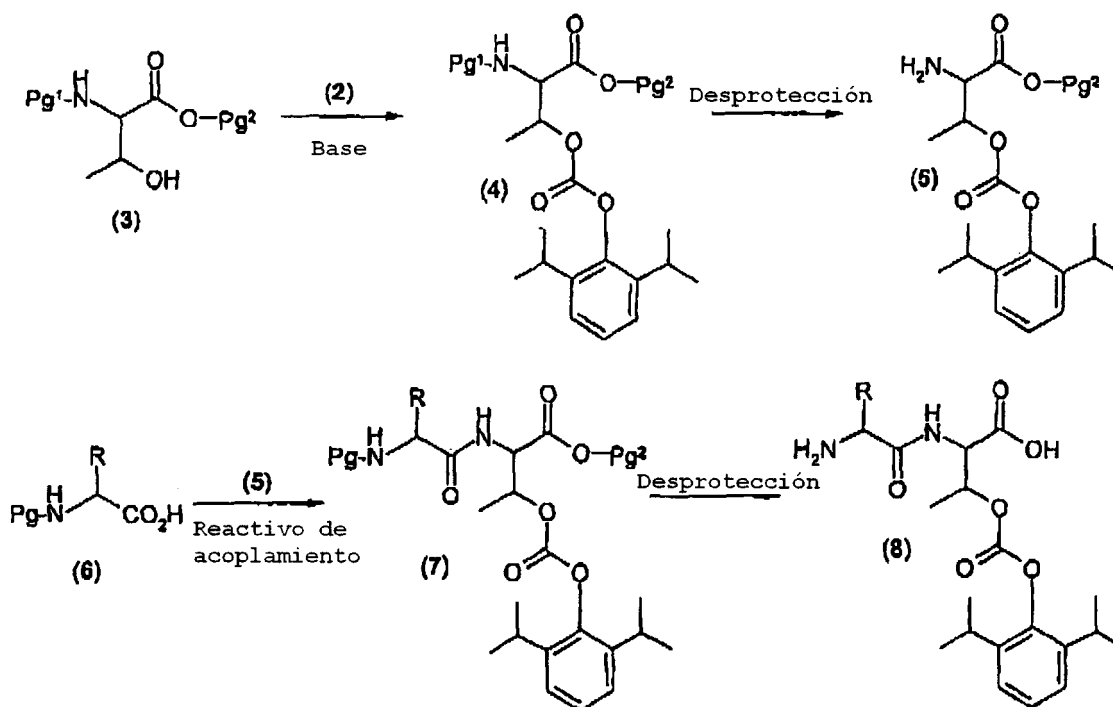
Propofol (1) es convertido en el derivado cloroformiato (2) mediante tratamiento con un fosgeno equivalente, tal y como se ilustra en el Esquema 1.

Esquema 1



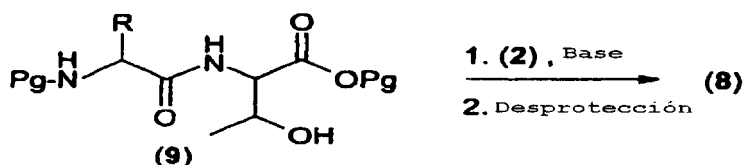
En el Esquema 2 se ilustra un procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> es [H<sub>2</sub>N(CHR)C(O)]- y R<sup>2</sup> es OH, a saber, el compuesto (8). El derivado treonina protegido (3) es tratado con cloroformiato (2) en presencia de una base (por ejemplo, una amina terciaria), para proporcionar el intermedio (4), el cual, tras ser desprotegido, proporciona el compuesto (5). La acilación con aminoácido protegido (6), posterior a los protocolos de acoplamiento peptídico estándar, proporciona el intermedio (7), el cual es desprotegido para proporcionar el compuesto carbonato de propofol dipeptídico (8).

Esquema 2



En el esquema (3) se ilustra otro procedimiento para la preparación de los compuestos de Fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> es [H<sub>2</sub>N(CHR)C(O)]- y R<sup>2</sup> es OH, a saber, el compuesto (8). El compuesto treonina dipéptido (9) protegido se hace reaccionar con cloroformiato (2) y se desprotege posteriormente para proporcionar el compuesto (8).

Esquema 3



Un compuesto de Fórmula (I) en la que  $R^1$  es hidrógeno y  $R^2$  es OH, a saber, un compuesto de Fórmula (III) se prepara mediante eliminación del grupo protector de carboxilo del compuesto (5)

#### 4.4 Usos terapéuticos/profilácticos y procedimientos de administración

Tal y como se describe en el presente documento, los compuestos de Fórmulas (I)-(III) pueden ser utilizados para el tratamiento y/o la prevención de la migraña en pacientes. Los procedimientos comprenden la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (I)-(III) para tratar y/o prevenir la migraña. En los procedimientos terapéuticos del presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto es administrada a un paciente que padece de cefalea provocada por migraña. En los procedimientos profilácticos del presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto es administrada a un paciente que tiene riesgo de desarrollar la enfermedad.

En una realización, los compuestos son administrados por vía oral para tratar y/o prevenir la migraña. No obstante, en otras realizaciones, los compuestos son administrados por vía parenteral (por ejemplo, a través de inhalación o inyección). En una realización, los compuestos son administrados en cantidades comprendidas entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 4 g, para el tratamiento o la prevención de la migraña.

Los compuestos de Fórmulas (I)-(III) pueden ser también utilizados como anti-eméticos y administrados a pacientes que presentan riesgo de sufrir vómitos y/o que presentan nauseas. Por ejemplo, los compuestos pueden ser administrados a pacientes que estén siendo tratados concurrentemente con agentes para quimioterapia y/o con procedimientos quirúrgicos los cuales provocan nauseas, con vistas a tratar y/o prevenir las nauseas y los vómitos. Habitualmente, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto es administrada a un paciente para tratar y/o prevenir las nauseas y los vómitos.

En una realización, los compuestos son administrados por vía oral para tratar y/o prevenir las nauseas y los vómitos. No obstante, en otras realizaciones, los compuestos son administrados por vía parenteral (por ejemplo a través de inhalación o inyección, para tratar y/o prevenir las nauseas o los vómitos). En una realización, los compuestos son administrados en cantidades comprendidas entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 4 g, para tratar y/o prevenir las nauseas o los vómitos.

Los compuestos de Fórmulas (I)-(III) pueden ser también utilizados como agentes hipnóticos para inducir y/o mantener la anestesia general y/o como sedantes. Habitualmente, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto es administrada a un paciente para inducir hipnosis, anestesia y/o sedación.

En una realización, los compuestos son administrados por vía intravenosa cuando son utilizados como anestésicos generales. En otra realización, los compuestos son administrados por inhalación. Los compuestos pueden ser formulados a través de procedimientos utilizados para formular propofol, los cuales son conocidos por los expertos en la materia. En una realización, los compuestos de Fórmulas (I)-(III) que son solubles en agua pueden ser formulados en forma de solución acuosa inyectable, la cual contiene una cantidad significativamente inferior de emulsionantes o de solubilizantes que la utilizada en las formulaciones acuosas de propofol, evitando con ello la incomodidad en el punto de inyección.

En una realización, los compuestos son administrados por vía oral en cantidades que oscilan entre aproximadamente 10 mg y 4 g, diariamente, cuando son utilizados como sedantes (por ejemplo, para el tratamiento de la ansiedad). No obstante, en otra realización, los compuestos pueden ser también administrados por inhalación, por vía intravenosa o intramuscular, cuando son utilizados como sedantes.

Los compuestos de Fórmulas (I)-(III) pueden ser administrados en cantidades similares y en el mismo régimen de administración, tal y como se describe en el estado de la técnica del propofol. En una realización, los niveles de dosis de los compuestos de Fórmulas (I)-(III) para la producción de anestesia general, mantenimiento de la anestesia y producción de un efecto sedante, se describen en el estado de la técnica de propofol.

Los compuestos de Fórmulas (I)-(III) pueden ser también utilizados para inhibir la oxidación en materiales biológicos. Los procedimientos conllevan la puesta en contacto del material biológico con una cantidad eficaz del compuesto. En procedimientos terapéuticos del presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto es administrada a un paciente que sufre de una dolencia patológica tratada mediante la inhibición de la oxidación. En procedimientos profilácticos del presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto es administrada

## ES 2 315 897 T3

a un paciente que esté en riesgo de desarrollar una enfermedad, como resultado de exposición a tensión oxidativa. Los compuestos pueden encontrar una utilidad particular en la prevención y/o en el tratamiento de la oxidación en trastornos del sistema nervioso central que conllevan un componente inflamatorio.

5 Los compuestos de las Fórmulas (I)-(III) pueden ser utilizados para tratar y/o prevenir dolencias neurodegenerativas del sistema nervioso, entre las cuales se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación, la enfermedad de Friedich, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la esclerosis múltiple (MS), y la enfermedad de Pick. En una realización, una cantidad terapéu-  
10 ticamente eficaz de un compuesto (por ejemplo, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 4 g diarios), es administrada por vía oral para tratar y/o prevenir enfermedades neurodegenerativas crónicas.

Los compuestos de Fórmulas (I)-(III) pueden ser también utilizados para tratar y/o prevenir traumatismos en el sistema nervioso central, tales como, por ejemplo, fracturas de cráneo y el edema resultante, concusión, contusión, hemorragias cerebrales, lesiones axonales, hematoma subdural y epidural y lesión en la médula espinal (por ejemplo,  
15 lesión mecánica debida a compresión o flexión de la médula espinal). En una realización, un compuesto es administrado por vía parenteral a través de inyección intravenosa o de inyección directa en el sistema nervioso central (a saber, intratecalmente (“IT”) o en el interior del cerebro), para tratar y/o prevenir dolencias traumáticas del sistema nervioso central. En otra realización, una cantidad terapéu-  
20 ticamente eficaz de un compuesto (por ejemplo, entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 500 mg IV o IM y entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 100 mg IT), es administrada para tratar y/o prevenir dolencias traumáticas del sistema nervioso central.

Los compuestos de Fórmulas (I)-(III) pueden ser también utilizados como anti-convulsivos, para tratar y/o prevenir convulsiones (por ejemplo, ataques epilépticos). Los procedimientos para tratar y/o prevenir convulsiones compren-  
25 den la administración de una cantidad terapéu- ticamente eficaz de un compuesto a un paciente que necesite del citado tratamiento. En otra realización, los compuestos son administrados por vía parenteral, para tratar y/o prevenir convul- siones. En otra realización, los compuestos son administrados en cantidades comprendidas entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 4 g diarios, para tratar y/o prevenir convulsiones.

Cuando se utilizan para tratar y/o prevenir las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente, los com-  
30 puestos y/o las composiciones farmacéuticas pueden ser también administradas o aplicadas de forma única o en combinación con otros agentes. Los compuestos y/o las composiciones pueden ser también administradas o aplicadas de forma única o en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos, incluyendo otros compuestos de Fórmulas (I)-(III).

35 En el presente documento se proporcionan procedimientos para tratamiento y profilaxis, mediante la administra- ción a un paciente de una cantidad terapéu- ticamente eficaz de una composición o compuesto de Fórmulas (I)-(III). El paciente puede ser un animal, más preferiblemente un mamífero e incluso, más preferiblemente, un humano.

Los compuestos de Fórmulas (I)-(III) y/o las composiciones farmacéuticas de los mismos son preferiblemente  
40 administradas por vía oral. Los compuestos y/o las composiciones farmacéuticas de los mismos pueden ser también administrados a través de cualquier vía de administración que resulte adecuada, por ejemplo, mediante infusión o inyección en bolo, mediante absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc). La administración puede ser sistémica o local. Se conocen diversos sistemas de suministro, (por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, cápsulas, etc), los cuales pueden ser utilizados  
45 para administrar un compuesto y/o composición farmacéutica. Entre los procedimientos de administración se incluyen, sin que ello represente ninguna limitación, la administración intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, a través de inhalación, o por vía tópica, particularmente a través de los oídos, nariz, ojos o piel.

50 En realizaciones específicas, puede resultar adecuado administrar uno o más compuestos y/o una o más de sus composiciones farmacéuticas de forma local, en el área donde se precise el tratamiento. Esto puede ser logrado, por ejemplo, y sin que ello represente ninguna limitación, a través de infusión local durante cirugía, de aplicación tópica, por ejemplo, en conjunción con un vendaje de herida posterior a cirugía, a través de inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio, o por medio de un implante, siendo el citado implante de un material gelatinoso, poroso o no poroso, incluyendo membranas, tales como membranas o fibras sialísticas. En una realización, la administración  
55 puede ser a través de inyección directa en en punto (o antiguo punto) de cáncer o artritis.

En determinadas realizaciones, puede resultar deseable introducir uno o más compuestos y/o composiciones far-  
60 macéuticas de los mismos en el sistema nervioso central, a través de cualquier ruta que resulte adecuada, incluyendo la inyección intraventricular, intratecal o epidural. La inyección intraventricular puede resultar facilitada mediante la introducción de un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un reservorio, tal como un reservorio Ommaya.

En una realización, los compuestos y/o las composiciones farmacéuticas pueden ser suministradas a través de sis-  
65 temas de liberación sostenida, preferiblemente a través de sistemas de liberación sostenida orales. En una realización, puede ser utilizada una bomba (Langer, *supra*; Sefton, 1987, CRC Crit Ref Biomed Eng. 14:201; Saudek *et al.*, 1989, N. Engl. J. Med. 321:574).

## ES 2 315 897 T3

En otra realización, pueden utilizarse materiales poliméricos (ver “Medical Applications of Controlled Release”, Langer and Wise (eds.), CRC Pres. Boca Raton, Florida (1974); “Controlled Drug Bioavailability”, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds), Wiley, New York (1984); Langer *et al.*, 1983, J. Maromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61; Levy *et al.*, 1985, Science 228: 190; During *et al.*, 1989, Ann. Neurol. 25: 351; Howard *et al.*, 1989, J. Neurosurg. 71:105).

En todavía otra realización, los materiales poliméricos son utilizados para suministro a través de liberación sostenida oral. Entre los polímeros preferidos se incluyen la carboximetilcelulosa sódica, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa y la hidroxietilcelulosa (la más preferida es la hidroxipropilmetilcelulosa). Se han descrito otros éteres de celulosa preferidos (Alderman, Int. J. Pharm. Tech & Prod. Mfr. 1984, 5(3) 1-9). Los factores que afectan a los éteres de celulosa son bien conocidos por parte de los expertos en la materia y has sido descritos en el estado de la técnica (Bamba *et al.*, Int. J. Pharm. 1979, 2, 307).

En todavía otra realización, para la administración de preparaciones de liberación sostenida oral pueden ser utilizadas preparaciones con revestimiento entérico. Entre los materiales de revestimiento preferidos se incluyen polímeros con una solubilidad dependiente del pH (a saber, liberación controlada por pH), polímeros con una velocidad de hinchamiento, disolución o erosión baja o dependiente del pH, (a saber, liberación controlada en el tiempo), polímeros que resultan degradados por encima (a saber, liberación controlada por enzima) y polímeros que forman capas firmes que resultan destruidas por un incremento en la presión (a saber, liberación controlada por presión).

En otra realización, para administración de liberación sostenida oral se utilizan sistemas de suministro osmótico (Verna *et al.*, Drug. Dev. Ind. Pharm. 2000, 26: 695-708). En una realización preferida, para dispositivos de suministro mediante liberación sostenida oral se utilizan dispositivos osmóticos OROS™ (Theeuwes *et al.*, Patente USA nº 3.845.770; Theeuwes *et al.*, patente USA nº. 3.916.899).

Para administración a través de inhalación, un determinado compuesto puede ser convenientemente suministrado al pulmón a través de un determinado número de diferentes dispositivos. Por ejemplo, un Metered Dose Inhaler (MDI) (inhalador de dosis medida), que utiliza depósitos que contienen un propelente de bajo punto de ebullición que resulte adecuado, por ejemplo, para el suministro directo al pulmón pueden utilizarse diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados.

Alternativamente, para la administración de un compuesto al pulmón puede utilizarse un dispositivo Dry Powder Inhaler (“DPI”) (inhalador de polvo seco) (Ver, por ejemplo, Raleigh *et al.*, Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting 1999, 40, 397). Los dispositivos DPI utilizan habitualmente un mecanismo tal como una explosión de gas para crear una nube de polvo seco en el interior de un recipiente, la cual puede ser posteriormente inhalada por el paciente, siendo estos dispositivos bien conocidos por parte de los expertos en la materia y ser adquiridos a través de un determinado número de fuentes comerciales. Una variación popular es el sistema DPI multidosis (“MDDPI”), que permite el suministro de más de una dosis terapéutica. Por ejemplo, las cápsulas y cartuchos de gelatina para ser utilizadas en un inhalador o insuflador pueden ser formuladas con vistas a que contengan una mezcla de polvo de un compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón para estos sistemas.

Otro tipo de dispositivo que puede ser utilizado para el suministro de un compuesto en el pulmón es un dispositivo de rociado líquido suministrado, por ejemplo, por Aradigm Corporation, Hayward, CA. Los sistemas de rociado líquido utilizan boquillas con agujeros extremadamente pequeños para aerosolizar las formulaciones de fármaco líquidas, las cuales pueden ser después directamente inhaladas en el interior el pulmón.

En una realización, para el suministro de un compuesto al pulmón se utiliza un dispositivo nebulizador. Los nebulizadores crean aerosoles a partir de formulaciones de fármaco líquidas, mediante la utilización, por ejemplo, de energía de ultrasonidos, para formar partículas finas que pueden ser rápidamente inhaladas (por ejemplo, Verschoyle *et al.*, British J. Cancer 1999, 80, Supple. 2, 96; Armer *et al.*, patente USA nº. 5.954.047; Van der Linden *et al.*, patente USA nº. 5.950.619; Van der Linden *et al.*, patente USA nº. 5.970.974).

En otra realización, para el suministro de un compuesto al pulmón se utiliza un dispositivo aerosol electrohidrodinámico (“EHD”). Los dispositivos de aerosol EHD utilizan energía eléctrica para aerosolizar soluciones de fármacos líquidas o suspensiones (ver, por ejemplo, Noakes *et al.*, patente USA nº. 4.765.539; Coffee, patente USA nº. 4.962.885; Coffee, Publicación Internacional Nº. WO94/122285; Coffee, Publicación Internacional Nº. WO94/14543; Coffee, Publicación Internacional Nº. WO95/26234; Coffee, Publicación Internacional Nº. WO95/26235; Coffee, Publicación Internacional Nº. WO95/32807). Las propiedades electromecánicas de un compuesto pueden constituir parámetros importantes para optimizar cuando se suministra el compuesto al pulmón con un dispositivo aerosol EHD y la citada optimización es llevada a cabo de forma rutinaria por parte de un experto en la materia. Los dispositivos de aerosol EHD pueden suministrar los fármacos al pulmón de modo más eficaz que las actuales tecnologías de suministro pulmonar. Otros procedimientos para suministro intra-pulmonar de un compuesto resultarán conocidos por parte de los expertos en la técnica.

Los compuestos de Fórmulas (I)-(III) y/o las composiciones que contienen tales compuestos proporcionan preferiblemente niveles terapéuticos o profilácticos de propofol tras la administración *in vivo* a un paciente. Si bien no se pretende quedar vinculado por la teoría, el pro-resto o los pro-restos de los compuestos pueden ser rotos ya sea química y/o enzimáticamente. Uno o más enzimas presentes en el estómago, lumen intestinal, tejido intestinal, sangre,

hígado, cerebro u otro tejido que resulte adecuado de un mamífero, puede romper de forma enzimática el pro-resto o los pro-restos de los compuestos administrados.

Si bien no se pretende quedar vinculado por la teoría, el pro-resto o los pro-restos de los compuestos pueden ser rotos con anterioridad a la absorción por el tracto gastrointestinal (por ejemplo, dentro del estómago o del lumen intestinal) y/o después de la absorción por el tracto gastrointestinal (por ejemplo, por el tejido intestinal, la sangre, el hígado u otros tejidos de un mamífero que resulten adecuados). Preferiblemente, el propofol permanece conjugado con el pro-resto durante el tránsito a través de la barrera mucosa intestinal para proporcionar protección a partir de metabolismo pre-sistémico. En una realización, los compuestos son esencialmente no metabolizados a propofol dentro de eritrocitos, pero son metabolizados al fármaco padre dentro de la circulación sistémica. La rotura del pro-resto o de los pro-restos de los compuestos después de la absorción por el tracto gastrointestinal puede permitir que estos profármacos sean absorbidos en la circulación sistémica, ya sea mediante transporte activo, difusión pasiva o mediante mezcla de ambos procedimientos activos y pasivos. En una realización, los compuestos son absorbidos químicamente a través de interacción con el transportador de péptido intestinal PEPT1.

La rotura del pro-resto o de los pro-restos de los compuestos de Fórmulas (I)-(III) después de la absorción por parte del tracto gastrointestinal, puede permitir el que estos profármacos sean absorbidos en la circulación sistémica desde el intestino grueso. En una realización, los compuestos y/o las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de las Fórmulas (I)-(III) son administrados preferiblemente en forma de sistemas de liberación sostenida. En otra realización, los compuestos y/o las composiciones farmacéuticas son suministradas por medio de administración de liberación sostenida oral. Preferiblemente, en esta realización, los compuestos y/o las composiciones farmacéuticas son administradas dos veces por día (más preferiblemente, una vez por día).

#### 4.5 Composiciones farmacéuticas

Las presentes composiciones farmacéuticas contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmulas (I)-(III), preferiblemente, en forma purificada, conjuntamente con una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable, con vistas a proporcionar la forma para la adecuada administración a un paciente. Cuando se administran a un paciente por vía intravenosa, los compuestos y los vehículos farmacéuticamente aceptables son preferiblemente estériles. El agua es el vehículo preferido cuando un compuesto es administrado por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones de glicerol y dextrosa acuosas pueden ser también utilizadas como vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Entre los vehículos farmacéuticamente aceptables se incluyen también excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada desecada, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones, si así se desea, pueden también contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponadores del pH. Además, pueden utilizarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmulas (I)-(III) pueden ser fabricadas por medio de procedimientos de mezclado, disolución, granulado, elaboración de grageas, desleyendo, emulsionando, encapsulando, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden ser preparadas de forma convencional utilizando uno o más soportes, diluyentes, excipientes o sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, que facilitan el procesado de compuestos en preparaciones que puedan ser utilizadas farmacéuticamente. La propia formulación es dependiente de la vía de administración elegida.

Las presentes composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, pellets, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, sprays, suspensiones, o cualquier otra forma que resulte adecuada para su utilización. En una realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula (ver, por ejemplo, Grosswald, *et al.*, Patente USA n.º. 5.698.155). En el estado de la técnica se han descrito otros ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables (ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 19th edition, 1985). Las composiciones farmacéuticas preferidas se formulan para suministro oral.

Las composiciones farmacéuticas para suministro oral pueden presentarse, por ejemplo, en forma de comprimidos, pastillas acuosas o suspensiones en aceite, gránulos, polvos emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires. Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden contener uno o más agentes opcionales, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina, agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gualtería, o agentes colorantes a base de cereza y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente palatable. Además, ya sea en forma de comprimido o de píldora, las composiciones farmacéuticas pueden estar revestidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando, gracias a ello, una acción sostenida a lo largo de un período de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean los compuestos conductores osmóticamente activos, resultan también adecuadas para compuestos y composiciones administradas oralmente. En estas últimas plataformas, el fluido que procede del entorno que rodea la cápsula es embebido por el compuesto conductor, el cual se hincha para desplazar el agente o la composición del agente a través de la abertura. Estas plataformas de suministro pueden proporcionar un perfil de suministro esencialmente de orden cero, en oposición a los perfiles puntiagudos de las formulaciones de liberación inmediata. Puede también utilizarse un material de retraso temporal, tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Entre las com-

posiciones farmacéuticas orales se incluyen vehículos estándar tales como, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Los citados vehículos son preferiblemente de grado farmacéutico.

5 Para preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, pueden ser añadidos soportes, excipientes o diluyentes adecuados, incluyendo agua, solución salina, alquilenglicoles (por ejemplo, propilenglicol), polialquilenglicoles (por ejemplo, polietilenglicol), aceites, alcoholes, tampones ligeramente ácidos entre pH 4 y pH 6 (por ejemplo, acetato, citrato, ascorbato a entre aproximadamente 5 mM y aproximadamente 50 mM), etc. Adicionalmente, pueden ser añadidos agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, sales biliares, acilcarnitinas y similares.

15 Un compuesto de Fórmulas (I)-(III) puede ser también formulado en composiciones farmacéuticas rectales o vaginales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales, tales como mantequilla de coco u otros glicéridos.

20 Además de las formulaciones descritas anteriormente, un compuesto de Fórmulas (I)-(III) puede ser también formulado como una preparación depot. Las citadas formulaciones de larga duración pueden ser administradas mediante implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Así pues, por ejemplo, un compuesto puede ser formulado con materiales hidrófobos o poliméricos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

25 Cuando un compuesto de Fórmulas (I)-(III) es ácido, el mismo puede ser incluido en cualquiera de las formulaciones descritas anteriormente en forma de ácido libre, de sal farmacéuticamente aceptable, de solvato, de hidrato o de N-óxido. Las sales farmacéuticamente aceptables retienen sustancialmente la actividad de ácido libre, y pueden ser preparadas por medio de reacción con bases y tienden a ser más solubles en disolventes acuosos y en otros disolventes protónicos que la correspondiente forma de ácido libre.

30 Entre las formulaciones de fármaco líquidas adecuadas para ser utilizadas con nebulizadores y dispositivos de rociado de líquido y dispositivos de aerosol EHD incluirán, habitualmente, un compuesto con un soporte farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el soporte farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, prolietilenglicol o perfluorocarbono. Opcionalmente, para modificar las propiedades de aerosol de la solución o suspensión de los compuestos puede utilizarse otro material. Preferiblemente, el material es un líquido, tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Los expertos en la materia tienen conocimiento de la existencia de otros procedimientos de formulación de soluciones o suspensiones de fármaco líquidas, para ser utilizadas en dispositivos aerosol (por ejemplo, Biesalki, Patente USA nº. 5.112.598, patente USA nº. 5.556.611).

#### 40 4.6 *Terapia coronaria*

En determinadas realizaciones, los compuestos de Fórmulas (I)-(III) pueden ser utilizados en terapia de combinación con al menos otro agente terapéutico. El compuesto y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) puede(n) actuar aditivamente o, más preferiblemente, sinérgicamente. En una realización preferida, una composición que comprende un compuesto profármaco propofol, es administrada concurrentemente con la administración de otro agente terapéutico, tal como, por ejemplo, otro producto sedante, agente hipnótico o agente anestésico (por ejemplo, propofol), que puede ser parte de la misma composición como el compuesto profármaco o una composición diferente. Por ejemplo, en el tratamiento de náuseas y vómitos posteriores a quimioterapia o post-operatorias, los compuestos de Fórmulas (I)-(III) pueden ser administrados conjuntamente con los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> (por ejemplo, ondansetron, granisetron, dicloropromazina) u otros agentes antieméticos (por ejemplo, benzodiazepinas tales como diazepam o lorazepam; antagonistas NK-1, tales como aprepitant). En otra realización, una composición que comprende un compuesto profármaco de propofol es administrada con anterioridad o posteriormente a la administración de otro agente terapéutico, tal como, por ejemplo, otro agente sedante, hipnótico o anestésico (por ejemplo, propofol).

#### 55 5. Ejemplos

La invención es adicionalmente definida en referencia a los siguientes ejemplos, los cuales describen la preparación de compuestos de Fórmulas (I)-(III), de composiciones que contienen los citados compuestos y de ensayos para la utilización de tales compuestos y composiciones. Resultará evidente para los expertos en la materia que pueden efectuarse muchas modificaciones, tanto en lo que respecta a los materiales como a los procedimientos, sin apartarse del campo de la invención.

65 En el ejemplo que sigue a continuación, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no está definida, la misma tiene su significado generalmente aceptado.

## ES 2 315 897 T3

	Aib	= ácido $\alpha$ -aminoisobutírico
	Atm	= atmósfera
5	Boc	= tert-butiloxicarbonilo
	Bzl	= bencilo
	Cbz	= carbobenciloxi
10	Dap	= ácido L-2,3diaminopropiónico
	DCC	= diciclohexilcarbodiimida
15	DMAP	= 4-N,N-dimeaminopiridina
	DMEM	= medio eagle mínimo de Dulbecco
	DMF	= N,N-dimetilformamida
20	DMSO	= dimetilsulfóxido
	Fmoc	= 9-fluoreniltiloxicarbonilo
	g	= gramo
25	h	= hora
	HBSS	= Solución salina tamponada de Hank
30	L	= litro
	LC/MS	= cromatografía líquida/espectroscopía de masas
	M	= molar
35	min	= minuto
	mL	= mililitro
40	mmol	= milimoles
	NHS	= N-hidroxisuccinimida
	PBS	= solución salina tamponada con fosfato
45	THF	= tetrahidrofurano
	TFA	= ácido trifluoroacético
	TMS	= trimetilsililo
50	$\mu$ L	= microlitro
	$\mu$ M	= micromolar
55	v/v	= volumen a volumen

### Ejemplo 1

60 *H-Gly-Thr( $\gamma$ -OC(O)OPropofol)-OH (10)*

Paso A

*Cloruro de 2,6-Bis(isopropil)phenoxycarbonilo (2)*

65 Fosgeno al 20% en tolueno (139 ml, 0,269 mol) fue añadido a una solución en agitación propofol (40 g, 0,225 mmol) en tolueno (80,0 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C. Se añadió N,N-dimetilanilina (34,0 mL, 0,269 mmol), gota a gota, durante 15 minutos. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente,

## ES 2 315 897 T3

lentamente, y se dejó en agitación durante 14 h. La mezcla de reacción fue filtrada a través de Celite y el disolvente fue extraído al vacío. El producto crudo fue llevado al siguiente paso sin una purificación adicional. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,29-7,25(m, 1H), 7,19-7,17 (m, 2H), 3,04-3,01 (m, 2H), 1,25 (d, J=7,2 Hz, 1H)

5

### Paso B

#### *Boc-Thr((γ-OC(O)OPropofol)-OBn (11)*

10 A una solución de L-Boc-Thr-OBn (14,1 g, 0,045 mol) en diclorometano (115 mL), enfriada con hielo, se le añadió cloroformiato de propofol (2) (14,3 g, 0,059 mmol). A la mezcla de reacción se le añadió diisopropiletilamina (8,74 mL, 0,050 mmol), gota a gota, durante 15 minutos, seguido de una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (0,558 g, 0,005 mmol). La mezcla de reacción fue dejada calentar hasta temperatura ambiente y sometida a agitación durante 12 h. La mezcla fue entonces diluida con acetato de etilo (150 mL) y lavada con una solución de ácido cítrico acuosa al 10% (2 x 75 mL), salmuera (2 x 75 mL), secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada al vacío. El aceite crudo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de hexano al 100% a acetato de etilo al 20%, en hexano), generando el producto (11), en forma de sólido blanco (8,25 g, rendimiento del 36%). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,29-7,37 (m, 5H), 7,13-7,22 (m, 3H), 5,36 (m, 1H), 5,11-5,23 (ABq, J=38, 12 Hz, 2H), 4,53 (d, J=3,2 Hz, 1H), 2,98-2,91 (m,2H), 1,46 (s, 9H), 1,39 (d, J=6,0 Hz, 3H), 1,17 (dd, J=6,4, 3,2 Hz, 12H). MS (ESI) m/z 536,32 (M+Na)<sup>+</sup>.

20

### Paso C

#### *H-Thr((γ-OC(O)OPropofol)-OH (12)*

25 El compuesto purificado (11) procedente del paso anterior fue disuelto en diclorometano (80 mL) y tratado con ácido trifluoroacético (20 mL). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente fue extraído al vacío. Al residuo crudo se le añadió paladio al 10% sobre carbón (800 mg). Después de desgasificar con N<sub>2</sub>, la mezcla de reacción fue re-disuelta en una mezcla 1:1 (v/v) de acetato de etilo y metanol (250 mL), desgasificada una vez más y sometida a agitación en atmósfera de hidrogeno (a través de balón). Se permitió que la hidrogenólisis se produjera durante 2 horas, transcurridas las cuales la mezcla de reacción fue filtrada a través de Celite y se concentró al vacío. Una parte del compuesto fue purificada por medio de LC/MS en fase inversa, para proporcionar el compuesto indicado en el título (12), en forma de sólido blanco. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,14- 7,22 (m, 3H), 5,31-5,37 (m, 1H), 3,72 (d, J=4,4, 1H), 2,97-3,04 (m,2H), 1,52(d, J=6,8 Hz, 3H), 1,18 (d, J=6,8, 4,8 Hz, 12H). MS (ESI) m/z 324,23 (M+H)<sup>+</sup>. El material remanente fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

35

### Paso D

#### *Boc-Gly-Thr(γ-OC(O)OPropofol)-OH (13)*

40 A una solución de Boc-glicina (317 mg, 1,8 mmol) en DMF (6 mL) se le añadió diisopropiletilamina (944 μL, 5,4 mmol) seguido de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'- tetrametiluronio-hexafluoro-fosfato (671 mg, 1,76 mmol).

45

La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se le añadió una solución de (12) en DMF (2 mL), gota a gota, y se dejó que la reacción se desarrollara durante 2 horas. La mezcla de reacción fue entonces diluida con acetato de etilo (40 mL) y lavada con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (2 x 30 mL), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 30 mL) y salmuera (2 x 30 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada al vacío. El compuesto crudo (13) fue usado sin ninguna purificación adicional.

50

### Paso E

#### *H-Gly-Thrly-OC(O)OPropofol)-OH(10)*

55 El compuesto crudo (13) anterior fue disuelto en diclorometano (5 mL) y tratado con ácido trifluoroacético (2 mL). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente fue extraído al vacío y el resto del crudo fue purificado mediante LC/MS en fase inversa, para proporcionar el compuesto indicado en el título (10)(195 mg, rendimiento 32%) <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,13-7,20 (m, 3H), 5,43-5,49 (m, 1H), 4,58 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 3,80 (ABq, J=27, 16,4 Hz, 2H), 2,94-3,01 (m, 2H), 1,37 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,17 (t, J=6,8 Hz, 12 H). MS(ESI) m/z 381,32 (M+H)<sup>+</sup>.

60

65

## ES 2 315 897 T3

### Ejemplo 2

#### *H-Gly-thr(γ-OC(O)OPropofol)-OH (10)*

##### 5 Paso A

##### *Boc-Gly-Thr-O' Bu (14)*

10 A una solución enfriada con hielo, purgada con nitrógeno, de Boc-glicina (2,16 g, 0,012 mol) en acetonitrilo se le añadió dicitohexylcarbodiimida (2,80 g, 0,013 mol) y N-hidroxisuccinimida (1,49 g, 0,013 mol). La reacción dejada transcurrir en agitación durante 2 h, y entonces fue filtrada y concentrada al vacío. El aceite resultante fue rediseuelto en una solución de acetonitrilo y agua 1:1 (v/v) y tratada con bicarbonato sódico (2,23 g, 0,027 mol) y L-treonina α-t-butil éster. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 14 h y diluida después con acetato de etilo (100 mL). La solución orgánica fue lavada con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (2 x 50 mL), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y después concentrada al vacío. El compuesto crudo (14) fue usado sin ninguna purificación adicional.

##### Paso B

##### 20 *Boc-Gly-Thr(γ-OC(O)OPropofol)-O' Bu (15)*

25 A una solución de cloroformiato de propofol enfriada con hielo (2) (5,94 g, 0,025 mol) y (14) en diclorometano (20 mL) se le añadió piridina (2 mL), 0,025 mol, gota a gota, durante 10 minutos. La mezcla resultante fue dejada calentar hasta temperatura ambiente y agitada durante 12 h. La mezcla fue diluida con acetato de etilo (75 mL) y lavada con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (2 x 30 mL), secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada al vacío. El producto crudo (15) fue usado en el siguiente paso sin purificación.

##### Paso C

##### 30 *H-Gly-Thr((γ-OC(O)OPropofol)-OH (10)*

35 El compuesto crudo (15) anterior fue disuelto en diclorometano (25 mL) y tratado con ácido trifluoroacético (25 mL). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente fue extraído al vacío y el residuo crudo purificado mediante LC/MS en fase inversa, para proporcionar el compuesto indicado en el título (10) (2,67 g, 57% en tres pasos).

### Ejemplo 3

#### 40 *Clorhidrato de H-Ala-Thr(γ-OC(O)OPropofol)-OH (16)*

45 Siguiendo los procedimientos para la preparación del compuesto (10) y sustituyendo Boc-glicina por Boc-L-alanina (en el Paso D del Ejemplo 1 o en el Paso A del ejemplo 2), añadiendo 1 equivalente de ácido clorhídrico en agua, y liofilizando se obtuvo el compuesto indicado en el título (16). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,14-7,22 (m, 3H), 5,47-5,52 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,07-4,12 (q, J=14,4 Hz, 1H), 2,91-2,98 (m, 2H), 1,57 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,40 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,17 (dd, J=6,8, 1,6 Hz, 12 H). MS (ESI) m/z 395,91 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 4

#### 50 *Clorhidrato de H-Asn-thr(γ-OC(O)OPropofol)-OH (17)*

55 Siguiendo los procedimientos para la preparación del compuesto (10) y sustituyendo Boc-glicina por Boc-L-asparagina(tritilo)(en el paso D del ejemplo 1 o en el paso A del ejemplo 2), añadiendo 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en agua y liofilizando se obtuvo el compuesto indicado en el título (17). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,14-7,22(m,3H), 5,47-5,52(m,1H), 4,88(m,1H), 4,36 (dd, J=10, 3,6 Hz, 1H), 2,91-2,98 (m,2H), 2,62-2,81 (m,2H), 1,41 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,17 (dd, J=6,8, 1,6 Hz, 12H). MS (ESI) m/z 438,81 (M+H)<sup>+</sup>.

### 60 Ejemplo 5

#### *Bis-clorhidrato de H-Lys-Thr(γ-OC(O)OPropofol)-OH (18)*

65 Siguiendo los procedimientos para la preparación del componente (10) y sustituyendo Boc-glicina por Boc-L-lisina (Boc) (en el paso D del ejemplo 1 y en el paso A del ejemplo 2), añadiendo 2 equivalentes de ácido clorhídrico 1N en agua y liofilizando se obtuvo el compuesto indicado en el título (18). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,14-7,23 (m, 3H), 5,48-5,53 (m, 1H), 4,91 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,10 (t, J=6,4Hz, 1H), 2,91-2,98 (m, 4H), 1,95-2,02 (m, 2H), 1,71-1,78 (m, 2H), 1,55-1,78 (m, 2H), 1,42 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,17 (d, J=6,8 Hz, 12 H). MS (ESI) m/z 452,32 (M+H)<sup>+</sup>.

## ES 2 315 897 T3

### Ejemplo 6

#### *Clorhidrato de H-Ser-Thr( $\gamma$ -OC(O)OPropofol)-OH (19)*

5 Siguiendo los procedimientos para la preparación del componente (10) y sustituyendo Boc-glicina por Boc-L-serina (O<sup>t</sup>Bu) en el Paso D del ejemplo 1 o en el Paso A del ejemplo 2), añadiendo 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en agua y liofilizando se obtuvo el compuesto indicado en el título (19). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,14-7,23 (m, 3H), 5,46-5,51 (m, 1H), 4,87(m, 1H), 4,1 (dd, J=6,8, 4Hz, 1H), 4,03 (dd, J=11,6, 4,4 Hz, 1H), 3,87 (dd, J=12, 7,2 Hz, 1 H), 2,91-2,98 (m, 2H), 1,41 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,18 (d, J=7,2 Hz, 12 H). MS (ESI) m/z 411,81 (M+H)<sup>+</sup>.

10

### Ejemplo 7

#### *Clorhidrato de H-Val-Thr( $\gamma$ -OC(O)OPropofol)-OH (20)*

15

Siguiendo los procedimientos para la preparación del componente (10) y sustituyendo Boc-glicina por Boc-L-Valina (en el Paso D del ejemplo 1 o en el Paso A del ejemplo 2), añadiendo 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en agua y liofilizando se obtuvo el compuesto indicado en el título (20). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,14-7,22 (m, 3H), 5,47-5,53 (m, 1H), 4,87(m, 1H), 3,89 (d, J=5,6Hz, 1H), 2,91-2,98 (m, 2H), 2,26-2,33 (m, 1 H), 1,41 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,17 (dd, J=6,8, 1,6 Hz, 12H), 1,08-1,15 (dd, J=20,4, 7,2 Hz, 6H). MS (ESI) m/z 423,86 (M+H)<sup>+</sup>.

20

### Ejemplo 8

#### *Clorhidrato de H-Abu-Thr( $\gamma$ -OC(O)OPropofol)-OH (21)*

Siguiendo los procedimientos para la preparación del componente (1) y sustituyendo Boc-glicina por Boc-ácido aminobutírico (En el Paso D del Ejemplo 1 o en el Paso A del Ejemplo 2), añadiendo 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en agua y liofilizando se obtuvo el compuesto indicado en el título (21). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,14-7,22 (m, 3H), 5,43-5,48 (m, 1H), 4,87(m, 1H) m 2,91-3,03 (m, 4H), 2,53 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 2H), 1,38 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,17 (dd, J=6,8, 3.2 Hz, 12 H). MS (ESI) m/z 409,23 (M+H)<sup>+</sup>.

30

### Ejemplo 9

35

#### *Clorhidrato DE H- $\beta$ -Ala-Tbr( $\gamma$ -OC(O)OPropofol)-OH (22)*

Siguiendo los procedimientos para la preparación del componente (1) y sustituyendo Boc-glicina por Boc- $\beta$ -alanina (en el Paso D del Ejemplo 1 o en el Paso A del Ejemplo 2), añadiendo 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en agua, y liofilizando se obtuvo compuesto indicado en el título (22). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,14-7,22 (m, 3H), 5,43-5,48 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 3,22 (m, 3H), 2,92-2,99 (m, 2H), 2,77-2,82 (m, 2H), 1,38 (d, J=6,0 Hz, 3H), 1,18 (dd, J=7,2, 2,8 Hz, 12Hz). MS (ESI) m/z 395,18 (m+H)<sup>+</sup>.

40

### Ejemplo 10

#### *Tris-clorhidrato de H-Arg-Thr( $\gamma$ -OC(O)OPropofol)-OH (23)*

Siguiendo los procedimientos para la preparación del componente (1) y sustituyendo Boc-glicina por Boc-L-argi-  
50 nina(Boc)<sub>2</sub> (en el Paso D del Ejemplo 1 o en el Paso A del Ejemplo 2), añadiendo 3 equivalentes de ácido clorhídrico 1N en agua y liofilizando se obtuvo el compuesto indicado en el título (23). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,15-7,23 (m, 3H), 5,49-5,54 (m, 1H), 4,91 (d, J=2,8 Hz, 1H), 4,12 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3,26 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,91-2,98 (m, 2H), 1,98-2,04 (m, 2H), 1,75-1,88 (m, 2H), 1,42 (d, J=6,0 Hz, 3H), 1,18 (d, J=7,2 Hz, 12H). MS (ESI) m/z 480,31 (M+H)<sup>+</sup>.

55

### Ejemplo 11

#### *Bis-clorhidrato de H-Dap-Thr( $\gamma$ -OC(O)OPropofol)-OH (24)*

60

Siguiendo los procedimientos para la preparación del componente (1) y sustituyendo Boc-glicina por ácido Boc-L-diaminopropiónico (Boc) (en el Paso D del Ejemplo 1 o en el Paso A del Ejemplo 2), añadiendo 2 equivalentes de ácido clorhídrico 1N en agua y liofilizando se obtuvo el compuesto indicado en el título (24). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,15-7,23 (m, 3H), 5,52-5,57 (m, 1H), 4,98 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,48 (t, J=5,2 Hz, 1H), 3,54 (m, 2H), 2,90-2,97 (m, 2H), 1,46 (d, J=6,4 Hz 3H), 1,18 (dd, J=7,2, 1,6 Hz 12H). MS (ESI) m/z 410,29 (M+H)<sup>+</sup>.

65

## ES 2 315 897 T3

### Ejemplo 12

#### *Bis-clorhidrato de H-His-Thr( $\gamma$ -OC(O)OPropofol)-OH (25)*

5 Siguiendo los procedimientos para la preparación del compuesto (1) y sustituyendo Boc-glicina por Boc-L-histidina (N-Bn) (en el Paso D del Ejemplo 1 o en el Paso A del Ejemplo 2) y un paso adicional (en el Paso E del Ejemplo 1 o en el Paso C del ejemplo 2) de hidrogenólisis previa al tratamiento con ácido trifluoroacético se obtuvo el compuesto indicado en el título (25). Al resto crudo (sin tratar con ácido trifluoroacético) se le añadió paladio 10% sobre carbón. Después de desgasificar con N<sub>2</sub>, la mezcla de reacción fue re-disuelta en una mezcla 1:1 (v/v) de acetato de etilo y metanol, se desgasificó una vez más y fue sometida a agitación bajo una atmósfera de hidrógeno (a través de balón). Se dejó proceder la hidrogenólisis durante un período de unas 2 horas, después de las cuales la mezcla de reacción fue filtrada a través de Celite y concentrada al vacío. Después del tratamiento con ácido trifluoroacético, purificación (como se describe en el Paso E del Ejemplo 1 o en el Paso C del Ejemplo 2), se añaden 2 equivalentes de ácido clorhídrico 1N en agua, y liofilización, se obtuvo el compuesto indicado en el título (25). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,87 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,14-7,22 (m, 3H), 5,48-5,53 (m, 1H), 4,93 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,43 (t, J=6,4 Hz, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,90-2,97 (m, 2H). 1,43 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1,17 (dd, J=6.8, 2.8 Hz, 12H). MS (ESI) m/z 461.31 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 13

#### *Clorhidrato de H-Leu-Thr( $\gamma$ -OC(O)OPropofol)-OH (26)*

20 Siguiendo los procedimientos para la preparación del compuesto (1) y sustituyendo Boc-glicina por Boc-L-leucina (en el Paso D del Ejemplo 1 o en el Paso A del Ejemplo 2), añadiendo 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en agua, y liofilizando se obtuvo el compuesto indicado en el título (26).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,14-7,22 (m, 3H), 5,47-5,53 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,09 (dd, J=8,8, 4,8 Hz, 1H), 2,92-2,99 (m, 2H), 1,70-1,86 (m, 3H), 1,42 (d, J=6,8 Hz 3H), 1,17 (d, J=7,2 Hz, 12H), 1,03 (t, J=6 Hz, 6H). MS (ESI) m/z 437,38 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 14

#### *Clorhidrato de H-Met-Thr( $\gamma$ -OC(O)OPropofol)-OH (27)*

35 Siguiendo los procedimientos para la preparación del compuesto (1) y sustituyendo Boc-glicina por Boc-L-metionina (en el Paso D del Ejemplo 1 o en el Paso A del Ejemplo 2), añadiendo 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en agua y liofilizando, se obtuvo el compuesto indicado en el título (27). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,14-7,22 (m, 3H), 5,48-5,54 (m, 1H), 4,87 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,15 (t, J=5,6 Hz, 1H), 2,92-2,99 (m, 2H), 2,62-2,74 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 2H), 2,15 (s,3H), 1,42 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,18 (d, J=7,2 Hz, 12H). MS (ESI) m/z 455,28 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 15

#### *Bis-clorhidrato de H-Orn-Thr( $\gamma$ -OC(O)OPropofol)-OH (28)*

45 Siguiendo los procedimientos para la preparación del compuesto (1) y sustituyendo Boc-glicina por Boc-L-ornitina (Boc) (en el Paso D del Ejemplo 1 o en el Paso A del Ejemplo 2), añadiendo 2 equivalentes de ácido clorhídrico 1N en agua y liofilizando, se obtuvo el compuesto indicado en el título (28). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,15-7,23 (m, 3H), 5,49-5,54 (m, 1H), 4,92 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,15 (t, J=6.0 Hz, 1H), 2,76-3,03(m, 4H), 1,99-2,05 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 2H), 1,43(d, J=6,4 Hz, 3H), 1,18 (d, J=6,8Hz, 12H). MS (ESI) m/z 438,34 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 16

#### *Clorhidrato de H-Pro-Thr( $\gamma$ -OC(O)OPropofol)-OH (29)*

55 Siguiendo los procedimientos para la preparación del compuesto (1) y sustituyendo Boc-glicina por Boc-L-prolina (en el Paso D del Ejemplo 1 o en el Paso A del Ejemplo 2), añadiendo 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en agua y liofilizando, se obtuvo el compuesto indicado en el título (29). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,15-7,23 (m, 3H), 5,47-5,53 (m, 1H), 4,86 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,43 (t, J=6,4 Hz, 1H), 3,31-3,48(m, 2H), 2,90-2,98 (m, 2H), 2,47-2,54 (m, 1H), 2,16-2,23 (m, 1H), 2,02-2,10 (m, 2H), 1,43 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,18 (d, J=6,8 Hz, 12 H). MS (ESI) m/z 421,33 (M+H)<sup>+</sup>.

65

## ES 2 315 897 T3

### Ejemplo 17

#### *R-D-Asn-Thr( $\gamma$ -OC(O)OPropofol)-OH (30)*

5 Siguiendo los procedimientos para la preparación del compuesto (1) y sustituyendo Boc-glicina por Boc-D-asparagina (trilito) (en el Paso D del Ejemplo 1 o en el Paso A del Ejemplo 2), se obtuvo el compuesto indicado en el título (30). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,12-7,20 (m, 3H), 5,47-5,52 (m, 1H), 4,52 (d, J=2,8 Hz, 1H), 4,31 (dd, J=8, 4,8 Hz, 1H), 2,89-3,01(m, 3H), 2,73-2,79 (m, 1H), 1,34 (d, J=6,0 Hz, 3H), 1,17 (t, J=7,2 Hz, 12H). MS (ESI) m/z 438,33 (M+H)<sup>+</sup>.

10

### Ejemplo 18

#### *Bis-clorhidrato de H-D-Lys-Thr( $\gamma$ -OC(O)OPropofol)-OH (31)*

15

Siguiendo los procedimientos para la preparación del compuesto (1) y sustituyendo Boc-glicina por Boc-D-lisina (Boc) (en el Paso D del Ejemplo 1 o en el Paso A del Ejemplo 2), añadiendo 2 equivalentes de ácido clorhídrico 1N en agua y liofilizando, se obtuvo el compuesto indicado en el título (31). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,15-7,23 (m, 3H), 5,48-5,53 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,11 (t, J=6,4 Hz, 1H), 2,92-2,99(m, 4H), 1,90-2,06 (m, 2H), 1,71-1,79 (m 2H), 1,52-1,60 (m, 2H) 1,39 (d, J=6,0 Hz, 3H), 1,18 (dd, J=6,8, 3.6 Hz, 12H). MS (ESI) m/z 452,41 (M+H)<sup>+</sup>.

20

### Ejemplo 19

#### *Clorhidrato de H-D-Ser-Thr( $\gamma$ -OC(O)OPropofol)-OH (32)*

Siguiendo los procedimientos para la preparación del compuesto (1) y sustituyendo Boc-glicina por Boc-S-serina (O<sup>t</sup>Bu)(en el Paso D del Ejemplo 1 o en el Paso A del Ejemplo 2), añadiendo 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en agua y liofilizando, se obtuvo el compuesto indicado en el título (32). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,14-7,22 (m, 3H), 5,46-5,50 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,12 (dd, J=9,2, 5,6 Hz, 1H), 3,99-4,06 (m, 1H), 3,85-3,93 (m, 1H), 2,90-2,99 (m, 2H) 1,37-1,42 (dd, J=12, 7,2 Hz, 3H), 1,18 (m, 12H). MS (ESI) m/z 411,35 (M+H)<sup>+</sup>.

30

### Ejemplo 20

35

#### *H-Asn-D-Thr( $\gamma$ -OC(O)OPropofol)-OH (33)*

Siguiendo los procedimientos para la preparación del compuesto (1) y sustituyendo primero Boc-L-treonina-OBn en el Paso B del ejemplo 1 o D-treonina  $\alpha$ -t-butil éster en el Paso A del Ejemplo 2 por Boc-D-treonina y después sustituyendo Boc-glicina por Boc-asparagina (trilito) (en el Paso D del Ejemplo 1 o en el Paso A del Ejemplo 2), se obtuvo el compuesto indicado en el título (33). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,12-7,25 (m, 3H), 5,47-5,51 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,31 (dd, J=9,2, 4,8 Hz, 1H), 2,82-3,01 (m, 4H), 1,38 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,18 (dd, J=6,8, 3,2 Hz, 12H). MS (ESI) m/z 438,33 (M+H)<sup>+</sup>.

45

### Ejemplo 21

#### *H-Leu-D-Thr( $\gamma$ -OC(O)OPropofol)-OH (34)*

50 Siguiendo los procedimientos para la preparación del compuesto (1) y sustituyendo primero Boc-L-treonina-OBn por Boc-D-treonina OBn en el paso B del ejemplo 1 o por D-treonina  $\alpha$ -t-butil éster en el paso A del ejemplo 2 y después sustituyendo Boc-glicina por Boc-leucina (en el Paso D del Ejemplo 1 o en el Paso A del Ejemplo 2), se obtuvo el compuesto indicado en el título (34). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,13-7,21 (m, 3H), 5,48-5,51 (m, 1H), 4,60 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,06 (t, J=7,6 Hz, 1H), 2,95-3,02 (m, 2H), 1,64-1,84 (m, 3H), 1,18 (d, J=6,0 Hz, 12H), 1,02-1,07 (dd, J=12,4, 6,4 Hz, 6H). MS (ESI) m/z 437,38 (M+H)<sup>+</sup>.

55

### Ejemplo 22

#### *H-Ser-D-Thr( $\gamma$ -OC(O)OPropofol)-OH (35)*

Siguiendo los procedimientos para la preparación del compuesto (1) y sustituyendo primero Boc-L-treonina-OBn por Boc-D-treonina-OBn en el paso B del ejemplo 1 o por D-treonina  $\alpha$ -t-butil éster en el paso A del ejemplo 2 y después sustituyendo Boc-glicina por Boc-leucina (en el Paso D del Ejemplo 1 o en el Paso A del Ejemplo 2), se obtuvo el compuesto indicado en el título (35). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,13-7,21 (m, 3H), 5,42-5,48 (m, 1H), 4,60 (d, J=2,8 Hz, 1H), 4,10 (dd, J=7,2, 4,8 Hz, 1H), 3,98 (dd, J=11,2, 4,4 Hz, 1H), 3,86 (dd, J=11,2, 6,8 Hz, 1H), 2,94-3,02 (m, 2H), 1,41 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,18 (d, J=6,8 Hz, 12H). MS (ESI) m/z 411,38 (M+H)<sup>+</sup>.

65

## ES 2 315 897 T3

### Ejemplo 23

#### *Ensayos de transporte de compuesto in Vitro*

##### 5 *Análisis de transporte electrogénico en Oocitos de Xenopus que expresan PEPT1*

Las corrientes inducidas por transporte fueron también medidas en oocitos de *Xenopus* transfectados con PEPT1 de rata y humano, tal y como se describe en la solicitud PCT WO0/20331. Brevemente:

10 *Preparación de RNA:* cDNAs transportadores de PEPT1 humano y de rata fueron subclonados en un plásmido pGEM modificado, que contenía secuencias 5' y 3' no traducidas procedentes del gen *Xenopus*  $\beta$ -actina. Estas secuencias incrementan la estabilidad del RNA y la expresión proteínica. El cDNA plásmido fue linearizado y utilizado como plantilla para la transcripción *in Vitro* (kit de transcripción Epicentre Technologies, 4:1 metilado:no metilado GTP).

15 *Aislamiento de oocito de Xenopus.* Ranas *Xenopus laevis* fueron anestesiadas mediante inmersión en Tricaina (1,5 g/mL en agua desionizada), durante un período de 15 min. Los oocitos fueron retirados y digeridos en solución ringer de rana (NaCl 90 mM, KCl 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, NaHEPES 10 mM, pH 7,45, sin CaCl<sub>2</sub>) con 1 mg/ml de colagenasa (Worthington, Tipo 3) durante un período de tiempo de entre 80 y 100 min, con agitación. Los oocitos fueron lavados 20 6 veces, y el tampón fue cambiado por solución ringer de rana conteniendo CaCl<sub>2</sub> (1,8 mM). Las células foliculares remanentes fueron extraídas, en caso necesario. Las células fueron incubadas a 16°C, y cada uno de los oocitos fue inyectado con entre 10 y 20  $\mu$ g de RNA en 45  $\mu$ L de solución.

25 *Mediciones electrofisiológicas.* Las corrientes de transporte fueron medidas entre 2 y 14 días subsiguientes a la inyección, utilizando un dispositivo electrofisiológico de dos electrodos estándar (para la adquisición de la señal se utilizó un amplificador Geneclamp 500, software Digidata 1320/PCLAMP arid hardware y software Adinstruments). Los electrodos (2-4 m $\omega$ ) fueron microfabricados utilizando un extractor Sutter Instrument y llenados con KCl 3M. El baño fue conectado a tierra directamente (las corrientes del transportador eran inferiores a 0,3  $\mu$ A). El flujo de baño fue controlado a través de un sistema de perfusión automático (ALA Scientific Instruments, válvulas solenoides).

30 Para la farmacología del transportador, los oocitos fueron retenidos a entre -60 y -90 mV, se obtuvieron mediciones de corriente continua utilizando el software PowerLab y un digitalizador ADInstruments. Las señales de corriente fueron filtradas a baja frecuencia a 20 Hz y obtenidas a entre 4 y 8 Hz. Todos los baños y soluciones conteniendo fármaco eran soluciones ringer de rana que contenían CaCl<sub>2</sub>. Los fármacos fueron aplicados durante un período de 35 entre 10 y 30 segundos, hasta que la corriente inducida alcanzó un nuevo nivel continuo, seguido de solución control, hasta que las corrientes de base volvieron a los niveles que precedieron a la aplicación del fármaco. La corriente diferencial (base menos el pico de corriente durante la aplicación del fármaco) reflejaba el movimiento neto de carga resultante del transporte electrogénico y resultaba ser directamente proporcional a la velocidad de transporte. Se tomaron registros a partir de un único oocito durante un período máximo de 60 min, permitiendo que entre 30 y 40 40 compuestos separados pudieran ser analizados por oocito. Las corrientes inducidas por compuesto eran saturables y proporcionaron los valores semi-máximos a concentraciones de sustrato comparables a experimentos de competencia radiomarcados. Para comparar los resultados entre oocitos que expresan diferentes niveles de actividad de transporte, se utilizó, como referencia común, una concentración de saturación de glicil-sarcosina (1 mM), con vistas a normalizar los resultados obtenidos a partir de los compuestos de prueba. Utilizando este procedimiento de normalización, pudo 45 compararse la I<sub>max</sub> (a saber, la corriente inducida máxima) para distintos compuestos objeto de comprobación sobre diferentes oocitos.

50 Cada uno de los compuestas (10), (16)-(20), (24)-(28) y (32) generó corrientes específicas PEPT significativamente por encima de los valores históricos (al menos 2% de I<sub>max</sub> para Gly-Sar), cuando fueron objeto de comprobación a 3 mM sobre oocitos que expresan PEPT1, confirmando que estos compuestos sirven como sustratos para este transportador.

### Ejemplo 24

##### 55 *Procedimientos estandar para la determinación de rotura enzimática de profármacos in vitro*

La estabilidad de los profármacos de propofol fue evaluada en uno o más sistemas *in vitro*, utilizando una diversidad de preparaciones tisulares, siguiendo procedimientos descritos en el estado de la técnica. Los tejidos fueron obtenidos 60 a partir de fuentes comerciales (por ejemplo, Pel-Freez Biologicals, Rogers, AR o GenTest Corporation, Woburn, MA). Las condiciones experimentales utilizadas para los estudios *in vitro* se describen en la Tabla 1 inferior. Cada una de las preparaciones fue incubada con el compuesto de prueba a 37°C durante una hora. Se extrajeron alícuotas (50  $\mu$ L) a los 0, 30 y 60 min y se apagaron con ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo. Las muestras fueron después centrifugadas y analizadas por medio de LC/MS/MS (ver ejemplo 134 más adelante, para más detalles). La estabilidad 65 de los conjugados de fármaco hacia enzimas específicos (por ejemplo, peptidasas, etc) fueron también evaluadas *in vitro*, mediante incubación con el enzima purificado.

## ES 2 315 897 T3

*Estabilidad en pancreatina.* Se llevaron a cabo estudios por medio de incubación de conjugado (5  $\mu$ M) con pancreatina 1% (peso/volumen) (Sigma, P-1625, obtenida a partir de páncreas porcino) en tampón Tris 0,025 M conteniendo NaCl 0,5 M (pH 7,5) a 37°C, durante 60 min. La reacción se detuvo mediante la adición de 2 volúmenes de metanol. Después de centrifugación a 14.000 rpm durante 10 min, se extrajo el sobrenadante y se analizó mediante LC/MS/MS.

*Estabilidad de Caco-2 homogenato S9.* Células Caco-2 fueron cultivadas durante un período de 21 días con anterioridad a su recogida. Se extrajo el medio de cultivo y las monocapas de células fueron enjuagadas y liberadas mediante rascado en fosfato sódico 10 mM/cloruro potásico 0,15 M, enfriado con hielo, pH 7,4. Las células fueron sometidas a lisis mediante ultrasonidos a 4°C, utilizando una sonda de ultrasonidos. Las células sometidas a lisis fueron después transferidas a viales de centrifugadora de 1,5 mL y sometidas a centrifugación a 9000 g durante 20 min a 4°C. El sobrenadante resultante (fracción S9 de homogenado de células Caco-2) fue alicuotado en viales de 0,5 mL y almacenado a -80°C hasta su utilización.

Para estudios de estabilidad, el profármaco (5  $\mu$ M) fue incubado en fracción S9 de homogenado Caco-2 (0,5 mg proteína por mL) durante 60 min a 37°C. Las concentraciones de profármaco intacto y de propofol liberado fueron determinadas a tiempo cero y a los 60 minutos, utilizando LC/MS/MS.

Los conjugados preferidos demostraron al menos un 1% de rotura para producir el fármaco libre o uno de sus metabolitos activos, dentro de un período de 60 minutos, tal y como se resume en la Tabla 2.

TABLA 1

*Condiciones estándar para estudios de metabolismo de conjugado in vitro*

PREPARACIÓN	Concentración de sustrato	Cofactores
Plasma humano	2,0 $\mu$ M	Ninguno
S9 de hígado humano (0,5 mg/mL)	2,0 $\mu$ M	NADPH
Homogenado de Caco-2	5,0 $\mu$ M	Ninguno
Pancreatina	5,0 $\mu$ M	Ninguno
*Sistema generador de NADPH, por ejemplo, NADP+ 1,3 mM; glucosa-6-fosfato 3,3 mM, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 0,4 U/mL; cloruro de magnesio 3,3 mM y fosfato potásico 0,95 mg/mL, pH 7,4		

TABLA 2

*% de propofol liberado a partir de profármacos de propofol después de 60 min en diversas preparaciones tisulares*

	(10)	(16)	(18)	(23)	(24)	(25)	(26)
Plasma humano	2	4	12	25	0	0	0
S9 de hígado humano (0,5 mg/mL)	2	22	32	93	1	8	37
Caco-2 S9	30	33	33	100	21	52	93
Pancreatina	43	25	1	4	0	0	0

## ES 2 315 897 T3

	(27)	(28)
Plasma humano	0	2
S9 de hígado humano (0,5 mg/mL)	0	11
Caco-2 S9	20	54
Pancreatina	0	0

### Ejemplo 25

*Absorción de propofol después de administración oral de profármacos a monos*

#### Paso A

##### *Administración de propofol*

Los compuestos de prueba fueron administrados por vía oral o como inyección de bolo intravenosa a grupos de dos a cuatro monos Cynomologous (*Macaca fascicularis*) adultos macho (peso aproximado 5 Kg), como solución en agua o PEG400 a una dosis de 25 mg-equivalentes de propofol por kg de peso corporal. Los animales fueron sometidos a ayuno durante el transcurso de la noche antes del estudio y durante un período de 4 horas después de la administración de la dosis. Se obtuvieron muestras de sangre (1,0 mL), a través de la vena femoral, a intervalos de 24 horas después de la dosificación oral. La sangre fue enfriada inmediatamente utilizando acetonitrilo con ácido fórmico al 1% y después congelada a -80°C, hasta el análisis. Los compuestos fueron administrados a los monos con un mínimo de 72 horas de período de descanso entre las sesiones de dosis.

#### Paso B

##### *Análisis LC/MS/MS*

Las concentraciones de propofol en sangre fueron determinadas utilizando un instrumento API 4000 LC/MS/MS, equipado con una bomba binaria Agilent 1100 y un automuestreador Agilent. La columna era una columna Phenomenex Hydro-RP 4,6\*50 mm, operando a temperatura ambiente. Las fases móviles eran acetato amónico acuoso 2 mM (A) y acetonitrilo al 95% con acetato amónico 5 mM (B). La condición de gradiente era: 5% B durante 1 min, incrementando a 90% B en 2,5 min y mantenida durante 2 min. 20 µL de la muestra fueron inyectados. Se utilizó una fuente Turbo-IonSpray, y el propofol fue detectado en modo ión negativo en Q1 a m/z= 177. Los profármacos fueron detectados en modo ión positivo, utilizando transiciones de 323,97/101,91 para (12), 452,1/84,05 para (18), 411,04/189,05 para (19), 480,05/70,24 para (23), 409,99/159,00 para (24), al igual que como profármacos (10) y (27). Los picos fueron integrados utilizando software de cuantificación Analyst 1,2.

La biodisponibilidad (F) oral de los profármacos como el propofol en monos fue determinada por medio de comparación entre las áreas bajo la concentración de propofol frente al tiempo, en curvas (AUC), seguido de oral administración de los profármacos con el AUC medida siguiendo la administración intravenosa del profármaco con el AUC medida después de la administración intravenosa del propio propofol. Cada uno de estos compuestos (profármacos (10), (12), (18), (19), (23), 24 y (27) presentaban biodisponibilidades orales como propofol >10%, ilustrando que los profármacos administrados activamente pueden proporcionar reforzamientos significativos en la biodisponibilidad oral de propofol.

### Ejemplo 26

*Absorción de propofol después de administración oral o intravenosa de los profármacos*

#### Paso 1

##### *Protocolo de administración*

El propofol o el profármaco de propofol fue administrado como inyección en bolo intravenosa o mediante sonda oral a grupos de entre cuatro y seis ratas Sprague-Dawley macho adultas (peso aproximado 250 g). Los animales estuvieron conscientes hasta el momento de llevar a cabo el experimento. El propofol o el profármaco de propofol fue administrado por vía oral en forma de solución acuosa, a una dosis equivalente a 25 mg de propofol por kg de peso corporal. Cuando se administra por vía intravenosa, el propofol o el profármaco de propofol se administra como

## ES 2 315 897 T3

solución en Diprivan® (Astra-Zeneca), a una dosis equivalente a 15 mg de propofol por kg de peso corporal. Los animales fueron sometidos a ayuno durante la noche anterior al estudio y durante 4 horas después de la administración de la dosis. Se obtuvieron muestras de sangre (0,3 mL) a través de una cánula en la vena yugular, a intervalos de 8 horas, después de la dosis oral. La sangre fue enfriada inmediatamente utilizando acetonitrilo con ácido fórmico al 1% y congelada posteriormente a -80°C hasta su análisis.

### Paso 2

#### Preparación de las muestras para fármaco absorbido

1. 300  $\mu$ L de ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo fueron añadidos a tubos vacíos de 1,5 mL.
2. Sangre de rata (300  $\mu$ L) fue recogida en diferentes momentos en tubos EDTA y vorticiada para su mezclado. Un volumen fijo de sangre (100  $\mu$ L), fue añadido de forma inmediata al interior del tubo Eppendorf y vorticiada para su mezclado.
3. Diez microlitros de una solución stock standard de propofol (0,04, 0,2, 1,5, 100  $\mu$ g/mL) fueron añadidos a 90  $\mu$ L de sangre de rata en blanco, enfriada con 300  $\mu$ L de ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo. Posteriormente se añadieron 20  $\mu$ L de p-clorofenilalanina a cada uno de los tubos para preparar un estándar de calibración final (0,004, 0,02, 0,1, 0,5, 2,5, 10  $\mu$ g/mL).
4. Las muestras fueron vorticiadas y centrifugadas a 14.000 rpm durante 10 min.
5. Se analizó el sobrenadante por medio de LC/MS/MS.

### Paso 3

#### Análisis LCIMSIMS

Un espectrómetro API 4000 LC/MS/MS, equipado con bombas binarias Agilent 1100 y un automuestreador CTC HTS-PAL fueron utilizados en el análisis. Durante el análisis se utilizó una columna Phenomenex Synergihydro-RP 4,6x30 mm. La fase móvil para el análisis de propofol era (A) acetato amónico 2 mM, y (B) acetato amónico 5 mM en acetonitrilo al 95%. La fase móvil para el análisis de profármacos de propofol era (A) ácido fórmico al 0,1% y, (B) ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo. La condición de gradiente era: 10% de B durante 0,5 min, después 85% de B durante 2,5 min, después mantenimiento a 95% de B durante 1,5 min. La fase móvil fue devuelta a 10% de B durante 2 min. Sobre el API 4000 se utilizó una fuente ACPI. El análisis se efectuó en modo ión negativo para propofol y en modo ión positivo para los profármacos de propofol. La transición MRM para cada uno de los analitos fue optimizada utilizando soluciones estándar. 5  $\mu$ L de las muestras fueron inyectadas. Se formó un análisis no compartimental utilizando WinNonlin (v. 3,1 Professional Version, Pharsight Corporation, Mountain View, California) sobre perfiles animales individuales. El resumen estadístico sobre los estimados de los parámetros importantes estaba formado por  $C_{max}$  (concentración pico observada después de aplicar la dosis),  $T_{max}$  (el periodo de tiempo hasta alcanzar la concentración máxima es el tiempo en el cual se observó la concentración pico),  $AUC_{(0-\infty)}$  (área bajo la curva concentración en suero-tiempo, desde el tiempo cero hasta el infinito, estimada utilizando el procedimiento log-lineal trapezoidal para el último tiempo recogido con extrapolación a infinito), y  $t_{1/2,z}$  (semi-vida terminal).

La biodisponibilidad oral (F) de propofol fue determinada mediante la comparación del área bajo la curva de concentración de propofol frente al tiempo (AUC), después de la administración oral de propofol, con el AUC de la curva de concentración de propofol frente tiempo obtenida después de la administración intravenosa de propofol, en base a una dosis normalizada. Utilizando esta medición técnica, se averiguó que la biodisponibilidad oral de propofol era muy baja, tal y como se esperaba (F= 0,23%).

La biodisponibilidad (F) oral del propofol, resultante de la administración oral de los profármacos de propofol (10) y (27) en ratas fue determinada comparando el área de la curva bajo la concentración de propofol frente al tiempo (AUC) después de la administración oral de los profármacos de propofol (10) y (27) y con el AUC medida con posterioridad a la administración intravenosa de una dosis equimolar del propio propofol. Los profármacos (10) y (27) proporcionaron más del 10% de la biodisponibilidad oral absoluta del propofol, a saber, comparada con la biodisponibilidad del propofol después de la administración de una dosis equimolar del propio propofol. Por lo tanto, los profármacos (10) y (27) proporcionaron una biodisponibilidad oral de propofol al menos aproximadamente 40 veces más elevada que la correspondiente al propio propofol. El resultado ilustra que los profármacos de la presente descripción pueden proporcionar refuerzos significativos en la biodisponibilidad oral de propofol en ratas.

65

**Referencias citadas en la descripción**

Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad en este respecto.

**Documentos de patente citados en la descripción**

- WO 0054588 A, Krusz [0004]
- WO 9958555 A [0008]
- WO 0048572 A [0008]
- US 6254853 B [0008]
- US 20010025035 A [0008]
- US 6362234 B [0008]
- WO 0213810 A, Hendler [0008]
- US 3845770 A [0106]
- US 3916899 A [0106]
- US 5954047 A [0110]
- US 5950619 A [0110]
- US 5970974 A [0110]
- US 4765539 A [0111]
- US 4962885 A [0111]
- WO 9412285 A [0111]
- WO 9414543 A [0111]
- WO 9526234 A [0111]
- WO 9526235 A [0111]
- WO 9532807 A [0111]
- US 5698155 A [0117]
- US 5112598 A [0123]
- US 5556611 A [0123]
- WO 0120331 A [0155]

**Documentos que no son patentes citados en la descripción**

- **LANGLEY** *et al. Drugs*, 1988, vol. 35, 334-372 [0002] [0003]
- **RAOOF** *et al. Pharm. Res.*, 1996, vol. 13, 891-895 [0003]
- **KRUSZ** *et al. Headache*, 2000, vol. 40, 224-230 [0004]
- **TRAMER** *et al. Br. J. Anaesth.*, 1997, vol. 78, 247-255 [0004]
- **BROOKER** *et al. Anaesth. Intensive Care*, 1998, vol. 26, 625-629 [0004]
- **GAN** *et al. Anesthesiology*, 1997, vol. 87, 779-784 [0004]

## ES 2 315 897 T3

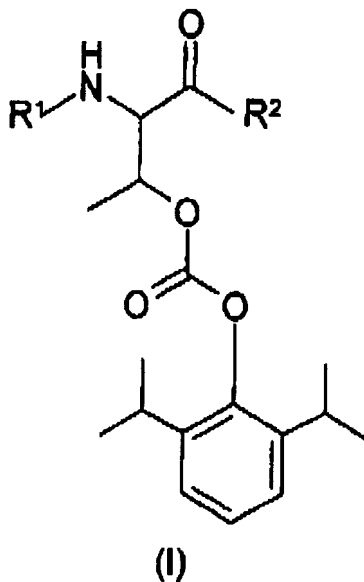
- PHELPS *et al.* *Ann. Pharmacother.*, 1996, vol. 30, 290-292 [0004]
- BORGEAT *et al.* *Oncology*, 1993, vol. 50, 456-459 [0004]
- 5 • BORGEAT *et al.* *Can. J. Anaesth.*, 1994, vol. 41, 1117-1119 [0004]
- TOMIOKA *et al.* *Anesth. Analg.*, 1999, vol. 89, 798-799 [0004]
- BROWN *et al.* *Pharmacother.*, 1998, vol. 32, 1053-1059 [0005]
- 10 • KUISMA *et al.* *Epilepsia*, 1995, vol. 36, 1241-1243 [0005]
- WALDER *et al.* *Neurology*, 2002, vol. 58, 1327-1332 [0005]
- 15 • SUTHERLAND *et al.* *Anaesth. Intensive Care*, 1994, vol. 22, 733-737 [0005]
- HOLTkamp *et al.* *Ann. Neurol.*, 2001, vol. 49, 260-263 [0005]
- HASAN *et al.* *Pharmacol. Toxicol.*, 1994, vol. 74, 50-53 [0005]
- 20 • MURPHY *et al.* *Br. J. Anaesth.*, 1992, vol. 68, 613-618 [0006]
- SAGARA *et al.* *J. Neurochem.*, 1999, vol. 73, 2524-2530 [0006] [0008]
- 25 • YOUNG *et al.* *Eur. J. Anaesthesiol.*, 1997, vol. 14, 320-326 [0006]
- WANG *et al.* *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, vol. 452, 303-308 [0006]
- DE LA CRUZ *et al.* *Anesth. Analg.*, 1999, vol. 89, 1050-1055 [0006]
- 30 • SIMONIAN *et al.* *Pharmacol. Toxicol.*, 1996, vol. 36, 83-106 [0006]
- BRIGGS *et al.* *Anaesthesia*, 1982, vol. 37, 1099-1101 [0007]
- 35 • PICARD *et al.* *Anesth. Analg.*, 2000, vol. 90, 963-969 [0007]
- BANASZCZYK *et al.* *Anesth. Analg.*, 2002, vol. 95, 1285-1292 [0008]
- 40 • TRAPANI. *Int. J. Pharm.*, 1998, vol. 175, 195-204 [0008]
- TRAPANI *et al.* *J. Med. Chem.*, 1998, vol. 41, 1846-1854 [0008]
- ANDERSON *et al.* *J. Med. Chem.*, 2001, vol. 44, 3582-3591 [0008]
- 45 • POP *et al.* *Med. Chem. Res.*, 1992, vol. 2, 16-21 [0008]
- ADIBI, S. A. *Gastroenterology*, 1997, vol. 113, 332-340 [0036]
- LEIBACH *et al.* *Ann. Rev. Nutr.*, 1996, vol. 16, 99-119 [0036]
- 50 • GREEN *et al.* *Protective Groups in Organic Chemistry*. Wiley, 1991 [0040]
- HARRISON *et al.* *Compendium of Synthetic Organic Methods*. John Wiley and Sons, 1971, vol. 1-8 [0040]
- 55 • LEIBACH *et al.* *Annu. Rev. Nutr.*, 1996, vol. 16, 99-119 [0076]
- Beilstein Handbook of Organic Chemistry. *Beilstein Institute of Organic Chemistry* [0079]
- FEISER *et al.* *Reagents for Organic Synthesis*. Wiley Interscience, vol. 1-17 [0079]
- 60 • TROST *et al.* *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon Press, 1991 [0079]
- KARGER. *Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry*, 1991, vol. 1-45 [0079]
- 65 • MARCH. *Advanced Organic Chemistry*. Wiley Interscience, 1991 [0079]
- LAROCK. *Comprehensive Organic Transformations*. VCH Publishers, 1989 [0079]

## ES 2 315 897 T3

- **PAQUETTE**. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. *John Wiley & Sons*, 1995 [0079]
- **SEFTON**. *CRC Crit Ref Biomed Eng.*, 1987, vol. 14, 201 [0102]
- 5 • **SAUDEK et al.** *N. Engl. J Med.*, 1989, vol. 321, 574 [0102]
- Medical Applications of Controlled Release. *CRC Pres*, 1974 [0103]
- Controlled Drug Bioavailability. Drug Product Design and Performance. *Wiley*, 1984 [0103]
- 10 • **LANGER et al.** *J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem.*, 1983, vol. 23, 61 [0103]
- **LEVY et al.** *Science*, 1985, vol. 228, 190 [0103]
- 15 • **DURING et al.** *Ann. Neurol.*, 1989, vol. 25, 351 [0103]
- **HOWARD et al.** *J. Neurosurg.*, 1989, vol. 71, 105 [0103]
- **ALDERMAN**. *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.*, 1984, vol. 5 (3), 1-9 [0104]
- 20 • **BAMBA et al.** *Int. J. Pharm.*, 1979, vol. 2, 307 [0104]
- **VERMA et al.** *Drug Dev. Ind Pharm.*, 2000, vol. 26, 695-708 [0106]
- 25 • **RALEIGH et al.** *Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting*, 1999, vol. 40, 397 [0108]
- **VERSCOYLE et al.** *British J. Cancer*, 1999, vol. 80 (2), 96 [0110]
- 30 • Remington's Pharmaceutical Sciences. Philadelphia College of Pharmacy and Science, 1995 [0117]
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado de entre compuestos de Fórmula (I) y sus sales, hidratos, solvatos y N-óxidos farmacéuticamente aceptables,



30 en donde

R<sup>1</sup> es seleccionado de entre:

hidrógeno,

[R<sup>5</sup>NH(CHR<sup>4</sup>)<sub>p</sub>C(O)]-,

R<sup>6</sup>-,

R<sup>6</sup>C(O)-, y

R<sup>6</sup>OC(O)-;

R<sup>2</sup> es -OR<sup>7</sup>, o

-[NR<sup>8</sup>(CHR<sup>9</sup>)<sub>q</sub>C(O)OR<sup>7</sup>];

P y q son, independientemente, 1 ó 2;

50 cada uno de R<sup>4</sup> es seleccionado independientemente de entre:

hidrógeno,

alquilo, alquilo sustituido,

alcoxi, alcoxi sustituido,

acilo, acilo sustituido,

60 alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido,

arilo, arilo sustituido,

arilalquilo, arilalquilo sustituido,

65 carbamoilo, carbamoilo sustituido,

## ES 2 315 897 T3

cicloalquilo, cicloalquilo sustituido,  
cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido,

5 heteroalquilo, heteroalquilo sustituido,

heteroarilo, heteroarilo sustituido,

10 heteroarilalquilo y heteroarilalquilo sustituido

u, opcionalmente, cuando  $R^4$  y  $R^5$  están unidos a átomos adyacentes, entonces  $R^4$  y  $R^5$ , conjuntamente con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o un anillo de cicloheteroalquilo sustituido;

$R^5$  es seleccionado de entre:

15 hidrógeno,

$R^6-$ ,

20  $R^6C(O)-$  y

$R^6OC(O)-$ ;

$R^6$  es seleccionado de entre:

25 alquilo, alquilo sustituido,

arilo, arilo sustituido,

30 arilalquilo, arilalquilo sustituido,

cicloalquilo, cicloalquilo sustituido,

35 cicloheteroalquilo, heteroarilo,

heteroarilo sustituido, y heteroarilalquilo;

$R^7$  es seleccionado de entre:

40 hidrógeno,

alquilo, alquilo sustituido,

arilo, arilo sustituido,

45 arilalquilo, arilalquilo sustituido,

cicloalquilo, cicloalquilo sustituido,

50 cicloheteroalquilo, heteroarilo,

heteroarilo sustituido y heteroarilalquilo;

$R^8$  es seleccionado de entre:

55 hidrógeno,

alquilo, alquilo sustituido,

60 arilo, arilo sustituido,

arilalquilo,

65 cicloalquilo, cicloalquilo sustituido,

cicloheteroalquilo,

heteroarilo, heteroarilo sustituido y

heteroarilalquilo;

cada uno de R<sup>9</sup> es seleccionado, independientemente, de entre:

5 hidrógeno,

alquilo, alquilo sustituido,

alcoxi, alcoxi sustituido,

10

acilo, acilo sustituido,

alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido,

15

arilo, arilo sustituido,

arilalquilo, arilalquilo sustituido,

carbamoilo, carbamoilo sustituido,

20

cicloalquilo, cicloalquilo sustituido,

cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido,

25

heteroarilo, heteroarilo sustituido,

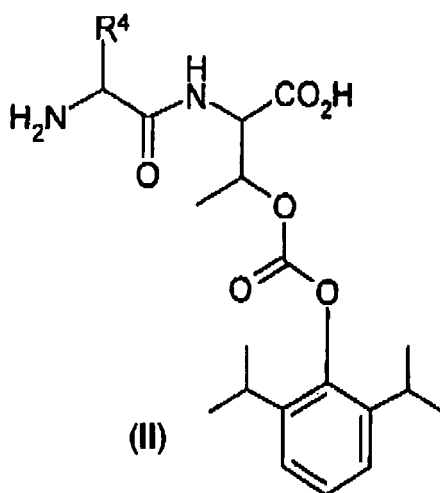
heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, u, opcionalmente, cuando R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están unidos a átomos adyacentes de carbono, entonces R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, conjuntamente con los átomos a los cual están unidos, forman un anillo de cicloheteroalquilo o un anillo de cicloheteroalquilo sustituido;

30

con la salvedad de que, cuando R<sup>2</sup> es  $-\text{NR}^8(\text{CHR}^9)_q\text{C}((\text{O})\text{OR}^7)$ , entonces, R<sup>1</sup> no es  $[\text{R}^5\text{NH}(\text{CHR}^4)_p\text{C}(\text{O})]-$

2. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre compuestos de Fórmula (II) y sus sales, hidratos, solvatos y N-óxidos farmacéuticamente aceptables:

35



55

en donde R<sup>4</sup> es:

hidrógeno,

60

alcanilo, alcanilo sustituido,

arilo, arilo sustituido,

arilalcanilo, arilalcanilo sustituido,

65

cicloalcanilo,

heteroarilalcanilo, o hereroarilalcanilo sustituido

## ES 2 315 897 T3

3. Compuesto según la reivindicación 2, en donde R<sup>4</sup> es seleccionado de entre:

hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub>,  
-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>  
5 CH<sub>2</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>, fenilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-imidazolilmetilo y 3-indolilmetilo.

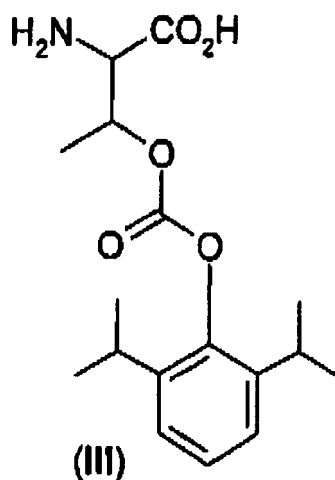
4. Compuesto según la reivindicación 3, en donde el resto aminoácido N-terminal tiene la configuración L.

5. Compuesto según la reivindicación 3, en donde el resto aminoácido N-terminal tiene la configuración D.

6. Compuesto según la reivindicación 3, en donde el resto aminoácido C-terminal tiene configuración L.

7. Compuesto según la reivindicación 3, en donde el resto aminoácido C-terminal tiene la configuración D.

8. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre los compuestos de Fórmula (III) y sus sales, hidratos, solvatos y N-óxidos farmacéuticamente aceptables:



9. Compuesto según la reivindicación 8, en donde el resto aminoácido tiene la configuración L.

10. Compuesto según la reivindicación 8, en donde el resto aminoácido tiene la configuración D.

11. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Composición según la reivindicación 11, que comprende además un antagonista 5-HT<sub>3</sub>.

13. Composición según la reivindicación 12, en donde el antagonista 5-HT<sub>3</sub> es seleccionado de entre ondansetron, granisetron, dolasetron y palonosetron.

14. Composición según la reivindicación 11, que comprende además un corticosteroide.

15. Composición según la reivindicación 14, en donde el corticosteroide es dexametasona.

16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para ser utilizado en un procedimiento de tratamiento de un cuerpo humano o animal, por medio de terapia.

17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para ser utilizado en un procedimiento de tratamiento o prevención de: migraña, náuseas, vómitos, ansiedad, ataques, convulsiones, traumatismos del sistema nervioso central, y dolencias neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Friedrich, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la esclerosis múltiple (MS) o la enfermedad de Pick.

18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para ser utilizado en un procedimiento de tratamiento de náuseas o vómitos.

19. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para ser utilizado, en combinación con un antagonista 5-HT<sub>3</sub>, en un procedimiento de tratamiento de náuseas o vómitos.

## ES 2 315 897 T3

20. Compuesto según la reivindicación 19, en donde el antagonista 5-HT<sub>3</sub> es seleccionado de entre el grupo que comprende ondansetron, granisetron, dolasetron y palonosetron.

5 21. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para ser utilizado, en combinación con un corticosteroide, en un procedimiento de tratamiento de nauseas o vómitos.

22. Compuesto según la reivindicación 21, en donde el corticosteroide comprende dexametasona.

10 23. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en un procedimiento de fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de: migraña, nauseas, vómitos, ansiedad, ataques, convulsiones, traumatismos del sistema nervioso central, y dolencias neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Friedrich, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la esclerosis múltiple (MS) o la enfermedad de Pick.

15 24. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en un procedimiento de fabricación de un medicamento para el tratamiento de nauseas o vómitos.

20 25. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en un procedimiento de fabricación de un medicamento para ser utilizado, en combinación con un antagonista 5-HT<sub>3</sub>, en un procedimiento de tratamiento de nauseas o vómitos.

26. Uso según la reivindicación 25, en donde el antagonista 5-HT<sub>3</sub> es seleccionado de entre el grupo que comprende ondansetron, granisetron, dolasetron y palonosetron.

25 27. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en un procedimiento de fabricación de un medicamento para ser utilizado, en combinación con un corticosteroide, en el tratamiento de nauseas o vómitos.

28. Uso según la reivindicación 27, en donde el corticosteroide comprende dexametasona.

30

35

40

45

50

55

60

65